



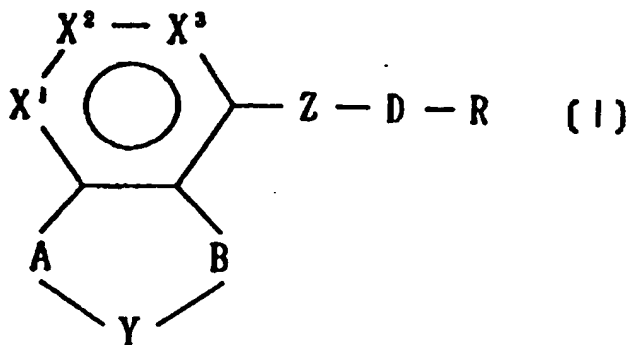
(51) 国際特許分類 C07D 215/46, 217/14, 217/22, 237/28, 239/74, 239/86, 239/91, 401/06, 405/12, 405/14, 471/04, 487/04, 491/044, 491/052, 495/04, A61K 31/47, 31/495, 31/50, 31/505	A1	(11) 国際公開番号 WO97/47601  (43) 国際公開日 1997年12月18日(18.12.97)
(21) 国際出願番号 PCT/JP97/01993  (22) 国際出願日 1997年6月9日(09.06.97)  (30) 優先権データ 特願平8/149620 1996年6月11日(11.06.96) JP  (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 吉富製薬株式会社 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.)[JP/JP] 〒560 大阪府豊中市夕日丘二丁目11番37号 Osaka, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 黒板孝信(KUROITA, Takanobu)[JP/JP] 都甲圭史(TOGO, Yoshifumi)[JP/JP] 石淵正剛(ISHIBUCHI, Seigo)[JP/JP] 藤尾雅和(FUJIO, Masakazu)[JP/JP] 二村隆史(FUTAMURA, Takashi)[JP/JP] 〒871 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉富製薬株式会社 創薬第二研究所内 Fukuoka, (JP)	(74) 代理人 弁理士 高島 一(TAKASHIMA, Hajime) 〒541 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号(湯木ビル) Osaka, (JP)  (81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ARIPO特許 (GH, KE, IS, MW, SD, SZ, UG), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  添付公開書類 国際調査報告書	

(54) Title: FUSED HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND MEDICINAL USES THEREOF

(54) 発明の名称 縮合ヘテロ環化合物およびその医薬用途

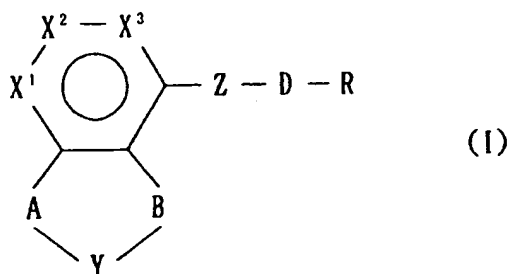
(57) Abstract

Fused heterocyclic compounds represented by general formula (I), optical isomers or pharmaceutically acceptable salts thereof, medicinal compositions comprising these compounds and pharmaceutically acceptable additives, and drugs comprising these compounds. These compounds exert more potent blocking effects on D<sub>4</sub> receptors than on D<sub>2</sub> receptors. Moreover, they have high affinities for receptors other than dopamine receptors such as muscarine M<sub>1</sub>, serotonin-2 (5-HT<sub>2</sub>) and adrenalin α<sub>1</sub> and α<sub>2</sub> receptors. Thus, these compounds are efficacious against not only positive symptoms typified by hallucination and delusion characteristic of the acute stage of schizophrenia but also negative symptoms such as emotional torpidity, abulia and autism. In addition, they are useful as antipsychotic agents with relieved side effects such as extrapyramidal symptoms and abnormal internal secretion observed in association with the administration of the conventional antipsychotic agents having only D<sub>2</sub> receptor antagonism. The above compounds are usable as remedies for diseases such as schizophrenia.



(57) 要約

本発明は、一般式 (I)



(式中、各記号は前記と同様である) により表される縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩、当該化合物と医薬上許容しうる添加剤からなる医薬組成物、または当該化合物からなる医薬である。

本発明化合物は、D<sub>2</sub> 受容体よりも D<sub>1</sub> 受容体に対し強い遮断作用を有するだけでなく、ドパミン受容体以外の受容体、たとえばムスカリン M<sub>1</sub>、セロトニン-2 (5-HT<sub>2</sub>)、アドレナリン α<sub>1</sub>、α<sub>2</sub> 受容体に対しても高い親和性を有する。従って、本発明化合物が精神分裂病の急性期に特徴的な幻覚、妄想などを中心とした陽性症状のみならず、感情鈍麻や無為、自閉などの陰性症状に対しても効果を示す一方、D<sub>2</sub> 受容体拮抗作用のみを有する従来の抗精神病薬を投与した場合に見られる錐体外路症状や内分泌異常といった副作用が軽減された抗精神病薬として有用である。本発明化合物は精神分裂病などの疾患の治療薬として用いることができる。

参考情報

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	ES	スペイン	LR	リベリア	SG	シンガポール
AM	アルメニア	FI	フィンランド	LS	レソト	SI	スロヴェニア
AT	オーストリア	FR	フランス	LT	リトアニア	SK	スロヴァキア共和国
AU	オーストラリア	GA	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SL	シエラレオネ
AZ	アゼルバイジャン	GB	英国	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BA	ボスニア・エルツェゴビナ	GE	グルジア	MC	モナコ	SZ	スワジランド
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MD	モルドヴァ共和国	TD	チャード
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MG	マダガスカル	TG	トーゴ
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MK	マケドニア共和国	TJ	タジキスタン
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ		ラヴィア共和国	TM	トルクメニスタン
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	ML	マリ	TR	トルコ
BR	ブラジル	ID	インドネシア	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MR	モリタニア	UA	ウクライナ
CA	カナダ	IL	イスラエル	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MX	メキシコ	US	米国
CG	コンゴ	IT	イタリア	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CH	スイス			NL	オランダ	VN	ヴェトナム
CI	コート・ジボアール	JP	日本	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	PL	ポーランド		
CU	キューバ	KR	大韓民国	PT	ポルトガル		
CZ	チェッコ共和国	KZ	カザフスタン	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ	LC	セントルシア	RU	ロシア連邦		
DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	SD	スーダン		
EE	エストニア	LK	スリランカ	SE	スウェーデン		

## 明 細 書

## 縮合ヘテロ環化合物およびその医薬用途

## 技術分野

本発明はドパミンD<sub>2</sub>（以下、D<sub>2</sub>という。以降に述べるドパミン受容体サブタイプについてもこの略法に準ずる。）受容体よりもD<sub>1</sub>受容体に高い親和性を有し、さらにムスカリンM<sub>1</sub>、セロトニン-2（5-HT<sub>2</sub>）、アドレナリン $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 受容体に対しても高い親和性を有する新規な縮合ヘテロ環化合物に関する。本発明化合物は中枢用剤、特に抗精神病薬として医療の分野で用いられる。

## 背景技術

D<sub>1</sub>受容体に親和性を有する中枢用剤について、たとえば以下のような特許出願が公開されている。国際特許出願公開WO 94/10162号、WO 94/21630号、WO 94/21626号には、D<sub>1</sub>受容体に親和性を有する三環系ヘテロ芳香族化合物類が開示され、国際特許出願公開WO 94/21627号、WO 94/21628号、WO 94/24105号には、D<sub>1</sub>受容体に親和性を有するインドール誘導体などが開示され、国際特許出願公開WO 94/20459号、WO 94/20497号には、D<sub>1</sub>受容体に親和性を有するピロリジン誘導体などが開示され、国際特許出願公開WO 94/21615号、WO 94/22839号には、D<sub>1</sub>受容体に親和性を有するベンズイミダゾール誘導体などが開示されている。また、国際特許出願公開WO 94/10145号、WO 94/20471号には、それぞれD<sub>1</sub>受容体に親和性を有するピラゾール誘導体およびキノロン誘導体などが開示されている。

しかしこれらはいずれもD<sub>1</sub>受容体に選択的な作用を唱ったものであり、本発明化合物のようにムスカリンM<sub>1</sub>、セロトニン-2（5-HT<sub>2</sub>）、アドレナリン $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 受容体への作用を併せ持ったものではない。

構造が類似した化合物としては、特表平6-507162には、縮合ヘテロ環構造を有するピペリジン、ピペラジン、及び1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン誘導体が開示されており、セロトニン（5-HT<sub>2</sub>）拮抗作用を有してい

る。

特開昭50-37799には、ピペラジン構造を有するプリン誘導体が開示されており、ヒスタミン及びセロトニンの遊離並びにその作用の抑制作用を有している。

DE-2139082には抗高血圧作用、及び鎮痛作用を有する4-(オメガ-(4-アリール-1-ピペラジニル)アルコキシ)ピリミジン誘導体が開示されている。

DE-2139083には抗高血圧作用、及び鎮痛作用を有する4-(オメガ-(4-(オルト-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル)アルキルアミノ)ピリミジン誘導体が開示されている。

DE-2143780には抗高血圧作用、及び鎮痛作用を有するピペラジニルアルキルアミノピリジン誘導体が開示されている。

EP-254,623には鎮痛作用を有するトリアゾロピリジン誘導体が開示されている。

特開平7-300474にはセロトニン-1A(5-HT<sub>1A</sub>)受容体に強い親和性を有するテトラヒドロキノキサリン誘導体が開示されている。

しかしこれらは何れもD<sub>1</sub>受容体への作用を唱ったものではない。

ドパミン受容体は、従来薬理学的手法によりリガンド結合の性質、アデニル酸シクラーゼへの連関形態から2つの受容体サブタイプに分類されることが認められていた[ネイチャー(Nature)第227巻,93頁(1979)]。すなわち、促進性Gタンパク質を介してアデニル酸シクラーゼを賦活してサイクリックAMPを産生するD<sub>1</sub>受容体型と、抑制性Gタンパク質を介してアデニル酸シクラーゼを抑制し、サイクリックAMPの産生を抑制するD<sub>2</sub>受容体型である。しかし、近年の分子生物学の革命的な発展に伴って、ドパミン受容体は5つの異なる遺伝子がクローニングされ、D<sub>1</sub>ファミリーに属するD<sub>1</sub>、D<sub>5</sub>受容体と、D<sub>2</sub>ファミリーに属するD<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>、D<sub>4</sub>受容体に分類されることが明らかになった[トレンズ・イン・ファーマコロジカル・サイエンス(Trends i

n Pharmacol. Sci.) 第15巻, 264頁(1994)]。

定型抗精神病薬であるハロペリドールはD<sub>1</sub>受容体よりD<sub>2</sub>受容体に高い親和性を示すが、錐体外路系副作用が少なく陰性症状にも有効なクロザピンはD<sub>2</sub>受容体よりD<sub>1</sub>受容体に10倍高い親和性を示すことが報告されている[ネイチャー(Nature)第350巻, 610頁(1991), トレンズ・イン・ファーマコロジカル・サイエンス(Trends in Pharmacol. Sci.) 第15巻, 264頁(1994)]。しかも、クロザピンの有効治療血漿中濃度はD<sub>1</sub>受容体への親和性定数と相関することも報告されている[トレンズ・イン・ファーマコロジカル・サイエンス(Trends in Pharmacol. Sci.) 第15巻, 264頁(1994)]。さらに、ドパミン受容体の脳内分布にもサブタイプ間で差が認められ、D<sub>2</sub>受容体は線条体に最も多いのに対して、D<sub>1</sub>受容体は情動機能を司る大脳皮質前頭葉に最も多く存在することが明らかになっている。したがって、D<sub>1</sub>受容体が精神分裂病の病因、あるいは治療薬の作用部位に関わっている可能性が高いと考えられる。

一方、クロザピンはラットにおいて線状体や小脳ではD<sub>2</sub>受容体拮抗作用に比べムスカリン受容体拮抗作用が優位であることも報告[ライフ・サイエンス(Life Sciences)第58巻, 585頁(1996)]されており、ムスカリン受容体拮抗作用もクロザピンの非定型抗精神病作用の作用機作の一つと考えられている。また、臨床において、定型抗精神病薬の投与によって生じる副作用の一つである錐体外路系副作用を軽減させる目的で、抗コリン作用を有するトリヘキシフェニジル、プロサイクリジン、ビペリデンなどのパーキンソン病薬が用いられている。

さらに、臨床において定型抗精神病薬にセロトニン-2(5-HT<sub>2</sub>)拮抗薬であるリタンセリンを併用すると、陰性症状や不安などの感情障害が改善され、定型抗精神病薬単独投与時に出現していた錐体外路系副作用も軽減されることから、5-HT<sub>2</sub>拮抗作用は従来の定型抗精神病薬の欠点を補うことが知られている。また、前臨床試験においても、5-HT<sub>2</sub>拮抗薬はハロペリドールで惹起さ

れるカトレプシーを減弱させることが知られている。

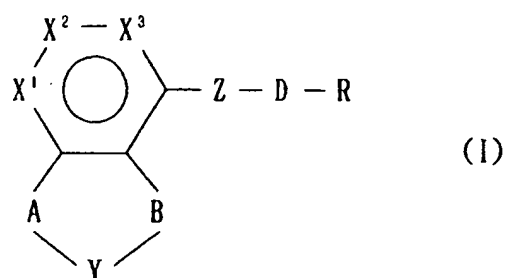
また、クロザピンは各種受容体結合試験において、ドパミン受容体以外の受容体たとえば  $5-HT_2$ 、ムスカリン  $M_1$ 、アドレナリン  $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 、ヒスタミン  $H_1$  受容体に対しても高い親和性を有することが知られており、これら種々の受容体親和性プロファイルが、陰性症状への有効性および錐体外路系副作用の軽減に役立っていると考えられる。従って、 $D_1$  受容体のみならずムスカリン  $M_1$ 、 $5-HT_2$ 、アドレナリン  $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$  受容体に対しても高い親和性を有する化合物は錐体外路系副作用が少なく陽性および陰性症状にも有効な抗精神病薬として期待できる。本発明は  $D_1$  受容体のみならずムスカリン  $M_1$ 、 $5-HT_2$ 、アドレナリン  $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$  受容体に対しても高い親和性を有し、従来の定型抗精神病薬に比べて陰性症状および陽性症状に対しても有効であり、副作用の少ない化合物を提供することを目的とする。

#### 発明の開示

本発明者等は鋭意検討を行った結果、下記の一般式 (I) により表される新規縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩は、 $D_2$  受容体よりも  $D_1$  受容体に対し強い遮断作用を有するだけでなく、ドパミン受容体以外の受容体たとえばムスカリン  $M_1$ 、セロトニン-2 ( $5-HT_2$ )、アドレナリン  $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$  受容体に対しても高い親和性を有することを見出した。従って、本発明化合物が急性期に特徴的な幻覚、妄想などを中心とした陽性症状のみならず、感情鈍麻や無為、自閉などの陰性症状に対しても効果を発揮する一方、従来の定型抗精神病薬を投与した場合に見られる錐体外路症状や内分泌異常といった副作用が軽減された有用な抗精神病薬になり得ることを見出して本発明の完成に至った。

即ち、本発明は以下の通りである。

## ①一般式 (I)



〔式中、X<sup>1</sup> - X<sup>2</sup> - X<sup>3</sup> は、

N - C (R<sup>1</sup>) - N、

C (R<sup>1</sup>) - C (R<sup>2</sup>) - N、

N - C (R<sup>1</sup>) - C (R<sup>2</sup>)、

C (R<sup>1</sup>) - N - C (R<sup>2</sup>)、および

N - N - C (R<sup>1</sup>)

のいずれかから選ばれる窒素原子を1～2個有する含窒素芳香6員環の一部を構成する。

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は同一または異なって水素、アルキル、ヒドロキシ、アミノ、アリールアルキル、または置換基を有してもよいアリールもしくはヘテロアリールを示す。

Aは任意の位置に置換基R<sup>3</sup> (R<sup>3</sup>は水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノまたはアルキルアミノを示す。)を有することのできる炭素数1～4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示す。

Yは存在しないか、または酸素原子、硫黄原子、SO、SO<sub>2</sub>もしくはN-R<sup>4</sup> (R<sup>4</sup>は水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはアシルを示す。)を示す。

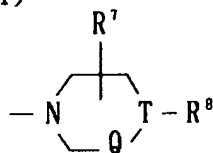
Bは任意の位置に置換基R<sup>3a</sup> (R<sup>3a</sup>は水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノまたはアルキルアミノを示す。)を有することのできる炭素数1～4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示す。

Zは酸素原子、硫黄原子、SO、SO<sub>2</sub>、N-R<sup>5</sup>（R<sup>5</sup>は水素、アルキルまたはアリールアルキルを示す。）、CH(OH)、C=OまたはCH<sub>2</sub>を示す。

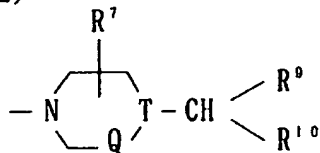
Dは炭素数1～8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示す。

Rは式(1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7)、(8)、(9)の群から選ばれる基を示す。

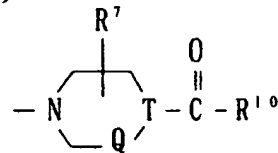
(1)



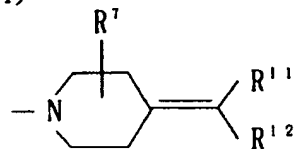
(2)



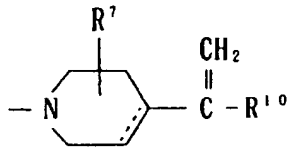
(3)



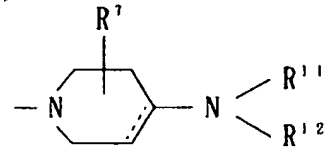
(4)



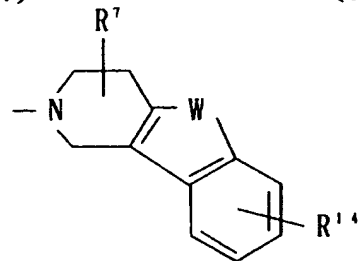
(5)



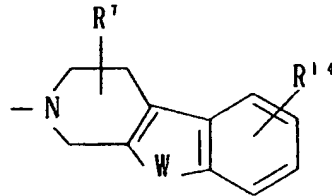
(6)



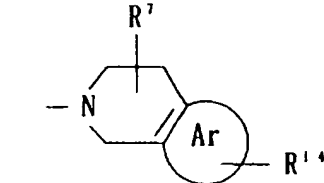
(7)



(8)



(9)



(式中、Q-TはCH<sub>2</sub>-N、CH<sub>2</sub>-CHまたはCH=Cを示す。

R<sup>7</sup>は水素またはアルキルを示す。

R<sup>8</sup>は置換基を有してもよい芳香族炭化水素基または複素環基を示す。

R<sup>9</sup>は水素原子、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、炭素数3～8のシクロアルキル、または置換基を有してもよいアリールもしくはヘテロアリールを示す。ただし、式(2)においてQ-TがCH<sub>2</sub>-Nのとき、R<sup>9</sup>は水素原子、アルキル、炭素数3～8のシクロアルキル、または置換基を有してもよいアリールもし



くはヘテロアリールを示す。

$R^{10}$ はアルキル、炭素数3～8のシクロアルキル、または置換基を有してもよいアリールもしくはヘテロアリールを示す。

式(5)と(6)において点線と実線で表される結合は単結合または二重結合を示す。

$R^{11}$ は水素原子、アルキル、炭素数3～8のシクロアルキル、または置換基を有してもよいアリールもしくはヘテロアリールを示す。

$R^{12}$ はアルキル、炭素数3～8のシクロアルキル、または置換基を有してもよいアリールもしくはヘテロアリールを示す。

Wは酸素原子、硫黄原子または $N-R^{13}$  ( $R^{13}$ は水素原子、アルキル、または置換基を有してもよいアリールもしくはヘテロアリールを示す。)を示す。

$R^{14}$ は水素原子、アルキル、アルコキシ、トリフルオロメチル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルアミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノまたはニトロを示す。

A r は芳香環または芳香族複素環を示す。))

により表される縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容する塩。

②一般式(I)において、 $X^1 - X^2 - X^3$ は、



のいずれかから選ばれる窒素原子を1～2個有する含窒素芳香6員環の一部を構成する。

$R^1$ 、 $R^2$ は同一または異なって水素またはアルキルを示す。

Aは任意の位置に置換基 $R^3$  ( $R^3$ は水素またはアルキルを示す。)を有することのできる炭素数1～4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示す。

Yは存在しないか、または酸素原子または硫黄原子を示す。

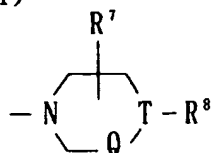
Bは任意の位置に置換基 $R^{3a}$  ( $R^{3a}$ は水素またはアルキルを示す。)を有することのできる炭素数1～4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示す。

Zは酸素原子、 $N-R^5$  ( $R^5$ は水素またはアルキルを示す。)または $CH_2$ を示す。

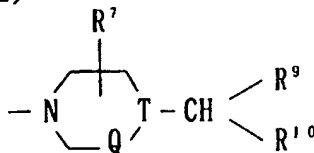
Dは炭素数1～8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示す。

Rは式(1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7)、(8)、(9)の群から選ばれる基を示す。

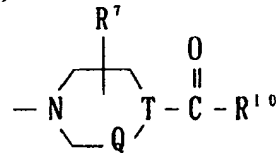
(1)



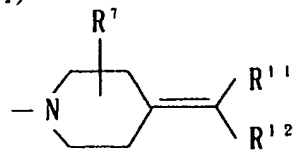
(2)



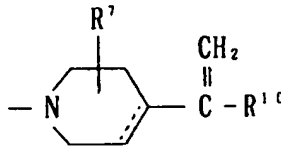
(3)



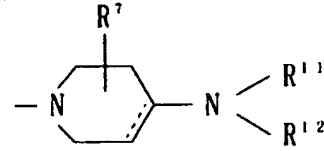
(4)



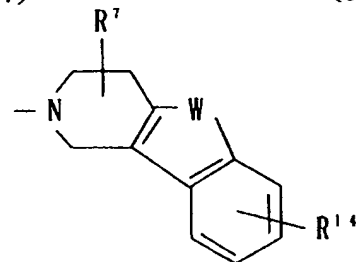
(5)



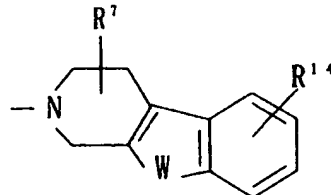
(6)



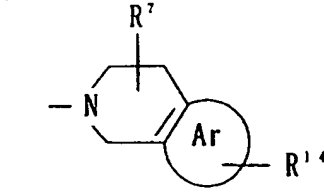
(7)



(8)



(9)



(式中、Q-Tは $CH_2-N$ 、 $CH_2-CH$ または $CH=C$ を示す。

$R^7$ は水素またはアルキルを示す。

$R^8$ は置換基を有してもよい芳香族炭化水素基または複素環基を示す。

$R^9$ は水素原子、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、炭素数3～8のシクロ

アルキル、または置換基を有してもよいアリールもしくはヘテロアリールを示す。ただし、式(2)においてQ-Tが $\text{CH}_2-\text{N}$ のとき、 $\text{R}^9$ は水素原子、アルキル、炭素数3～8のシクロアルキル、または置換基を有してもよいアリールもしくはヘテロアリールを示す。

$\text{R}^{10}$ はアルキル、炭素数3～8のシクロアルキル、または置換基を有してもよいアリールもしくはヘテロアリールを示す。

式(5)と(6)において点線と実線で表される結合は単結合または二重結合を示す。

$\text{R}^{11}$ は水素原子、アルキル、炭素数3～8のシクロアルキル、または置換基を有してもよいアリールもしくはヘテロアリールを示す。

$\text{R}^{12}$ はアルキル、炭素数3～8のシクロアルキル、または置換基を有してもよいアリールもしくはヘテロアリールを示す。

Wは酸素原子、硫黄原子または $\text{N}-\text{R}^{13}$  ( $\text{R}^{13}$ は水素原子、アルキル、または置換基を有してもよいアリールもしくはヘテロアリールを示す。)を示す。

$\text{R}^{14}$ は水素原子、アルキル、アルコキシ、トリフルオロメチル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルアミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノまたはニトロを示す。

Arは芳香環または芳香族複素環を示す。)

である上記①に記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

③一般式(I)において、 $\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3$ は、



のいずれかから選ばれる窒素原子を1～2個有する含窒素芳香6員環の一部を構成する。

$\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ は同一または異なって水素またはアルキルを示す。

Aは任意の位置に置換基 $R^3$  ( $R^3$ は水素またはアルキルを示す。)を有することのできる炭素数1～4個を有する直鎖アルキレンを示す。

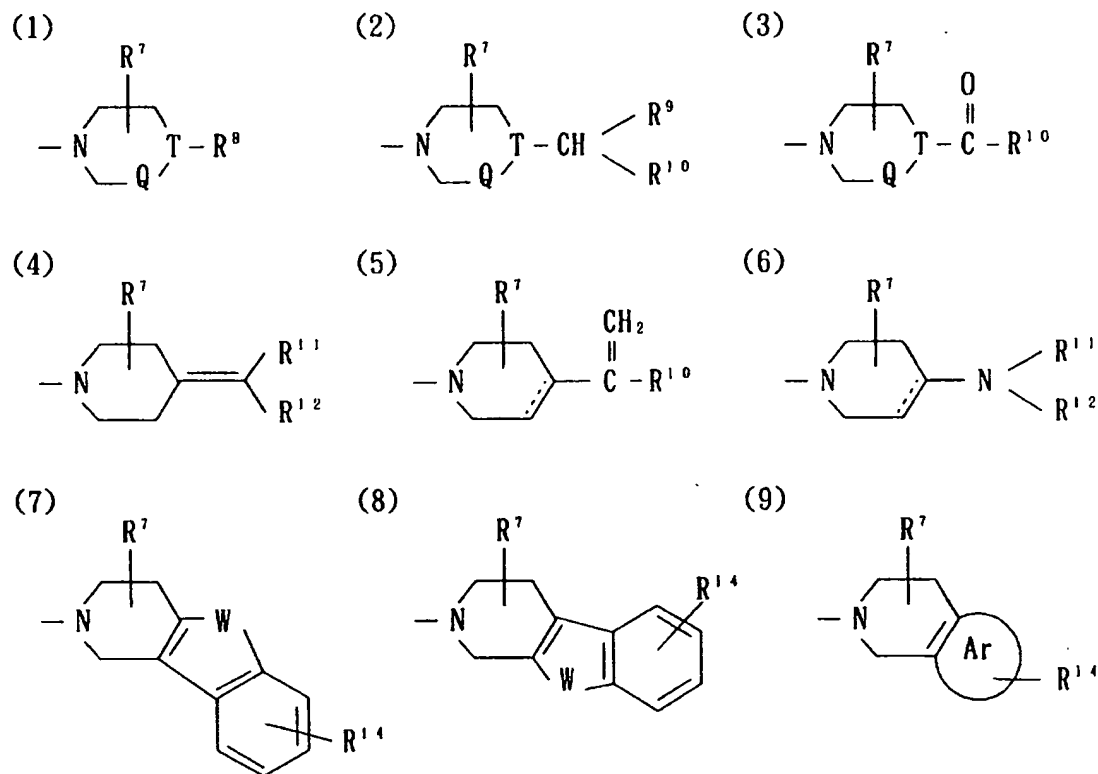
Yは存在しないか、または酸素原子または硫黄原子を示す。

Bは任意の位置に置換基 $R^{3a}$  ( $R^{3a}$ は水素またはアルキルを示す。)を有することのできる炭素数1～4個を有する直鎖アルキレンを示す。

Zは酸素原子、 $N-R^5$  ( $R^5$ は水素またはアルキルを示す。)または $CH_2$ を示す。

Dは炭素数1～8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示す。

Rは式(1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7)、(8)、(9)の群から選ばれる基を示す。



(式中、Q-Tは $CH_2-N$ 、 $CH_2-CH$ または $CH=C$ を示す。

$R^7$ は水素またはアルキルを示す。

$R^8$  は置換基を有してもよい芳香族炭化水素基または複素環基を示す。

$R^9$  は水素原子、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、炭素数 3～8 のシクロアルキル、または置換基を有してもよいアリールもしくはヘテロアリールを示す。ただし、式 (2) において  $Q-T$  が  $CH_2-N$  のとき、 $R^9$  は水素原子、アルキル、炭素数 3～8 のシクロアルキル、または置換基を有してもよいアリールもしくはヘテロアリールを示す。

$R^{10}$  はアルキル、炭素数 3～8 のシクロアルキル、または置換基を有してもよいアリールもしくはヘテロアリールを示す。

式 (5) と (6) において点線と実線で表される結合は単結合または二重結合を示す。

$R^{11}$  は水素原子、アルキル、炭素数 3～8 のシクロアルキル、または置換基を有してもよいアリールもしくはヘテロアリールを示す。

$R^{12}$  はアルキル、炭素数 3～8 のシクロアルキル、または置換基を有してもよいアリールもしくはヘテロアリールを示す。

$W$  は酸素原子、硫黄原子または  $N-R^{13}$  ( $R^{13}$  はアルキル、または置換基を有してもよいアリールもしくはヘテロアリールを示す。) を示す。

$R^{14}$  は水素原子、アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノまたはニトロを示す。

$A_r$  は芳香環または芳香族複素環を示す。) )

である上記①に記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

④一般式 (I) において、 $X^1-X^2-X^3$  は、



で表され、窒素原子を 2 個有する含窒素芳香 6 員環の一部を構成する。

$R^1$  は水素またはアルキルを示す。

$A$  は炭素数 1～4 個を有する直鎖アルキレンを示す。

$Y$  は存在しないか、または酸素原子を示す。

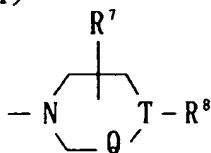
Bは炭素数1～4個を有する直鎖アルキレンを示す。

Zは酸素原子、 $N-R^5$  ( $R^5$  は水素またはアルキルを示す。) または  $CH_2$  を示す。

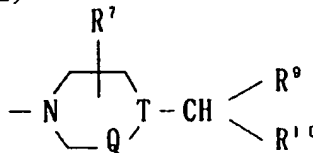
Dは炭素数1～8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示す。

Rは式(1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7)、(8)の群から選ばれる基を示す。

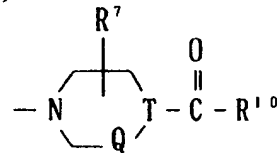
(1)



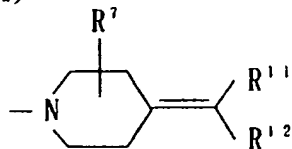
(2)



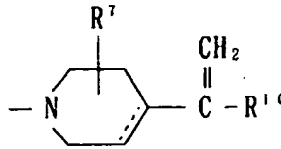
(3)



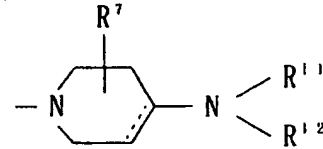
(4)



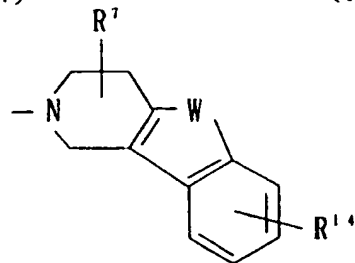
(5)



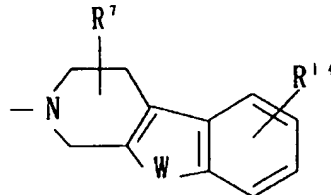
(6)



(7)



(8)



(式中、Q-Tは $CH_2-N$ 、 $CH_2-CH$ または $CH=C$ を示す。

$R^7$  は水素またはアルキルを示す。

$R^8$  は置換基を有してもよい芳香族炭化水素基または複素環基を示す。

$R^9$  はアルキル、炭素数3～8のシクロアルキル、または置換基を有してもよいアリールもしくはヘテロアリールを示す。

$R^{10}$  は置換基を有してもよいアリールもしくはヘテロアリールを示す。

式(5)と(6)において点線と実線で表される結合は単結合または二重結合を示す。

$R^{11}$ はアルキル、炭素数3～8のシクロアルキル、または置換基を有してもよいアリールもしくはヘテロアリールを示す。

$R^{12}$ は置換基を有してもよいアリールもしくはヘテロアリールを示す。

WはN- $R^{13}$  ( $R^{13}$ は置換基を有してもよいアリールもしくはヘテロアリールを示す。)を示す。

$R^{14}$ は水素原子、アルキル、トリフルオロメチル、ハロゲンまたはシアノを示す。)

である上記(1)に記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

⑤以下の化合物群から選ばれる上記①に記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

4-((2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン、

4-((2-(4-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン、

4-((2-(4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン、

4-((2-(4-(1-ナフチル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン、

4-((2-(4-(2, 3-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン、

4-((2-(4-(4-クロロフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン、

4-((2-(4-(6-フルオロ-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イ

ル) ピペリジン-1-イル) エチル) アミノ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン、

4-((2-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン、

4-((2-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン、

4-((2-(4-ジフェニルメチルピペリジン-1-イル) エチル) アミノ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン、

4-((2-(4-((4-クロロフェニル) フェニルメチル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン、

4-((2-(4-ジフェニルメチルピペラジン-1-イル) エチル) アミノ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-メチルキナゾリン、

4-(3-(4-ジフェニルメチルピペラジン-1-イル) プロピル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-メチルキナゾリン、

4-(3-(4-ジフェニルメチルピペラジン-1-イル) プロピル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン、

4-(3-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチル) ピペラジン-1-イル) プロピル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン、

4-((2-(4-(2, 3-ジメチルフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン、および

4-((2-(4-ジフェニルメチルピペラジン-1-イル) エチル) アミノ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン。

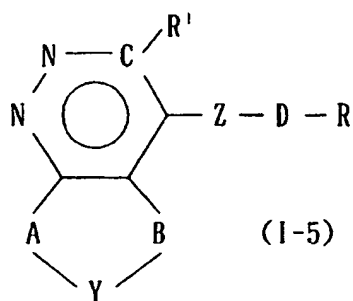
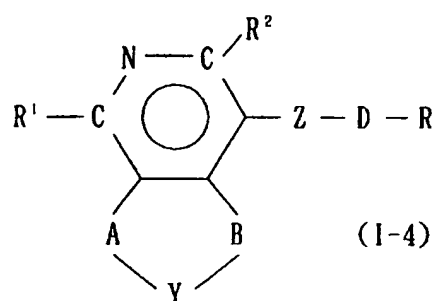
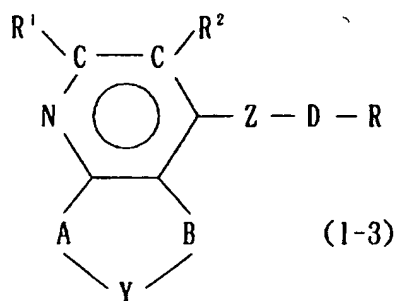
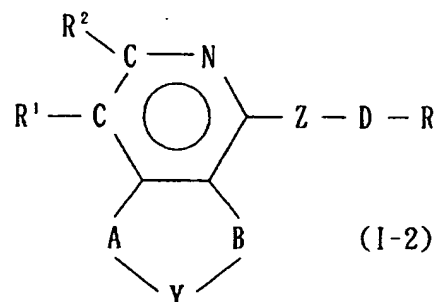
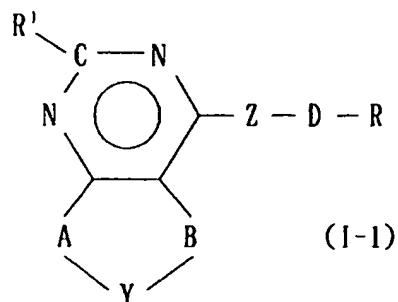
⑥上記①に記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩と医薬上許容しうる添加剤からなる医薬組成物。

⑦上記①に記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩からなる医薬。



⑧抗精神病薬である上記⑦に記載の医薬。

一般式（I）の縮合ヘテロ環化合物には、以下の5態様が含まれる。



上記一般式（I）における各基の具体例は次の通りである。

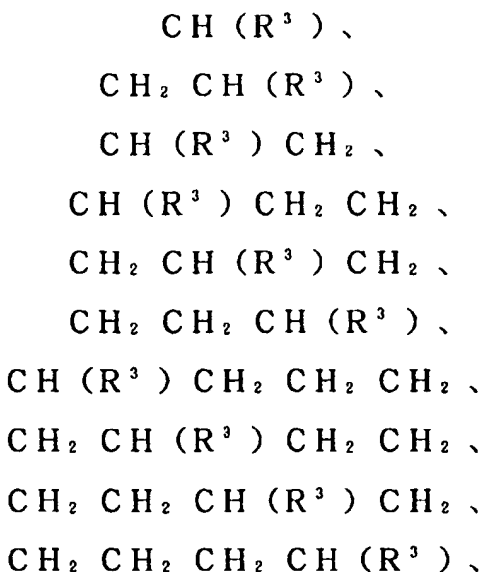
R¹、R²におけるアルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、デシル、ヘキサデシル、オクタデシルなどの炭素数1～18のアルキルを示し、

炭素数 1～4 個のアルキルが好ましい。

アリールアルキルとはベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、2-メチル-2-フェニルエチル、3-メチル-3-フェニルプロピル、4-クロロベンジル、2-(4-クロロフェニル)エチル、3-(4-クロロフェニル)プロピル、2-メチル-2-(4-クロロフェニル)エチル、3-メチル-3-(4-クロロフェニル)プロピルなどを示す。

置換基を有してもよいアリールまたはヘテロアリールとは、ハロゲン、メチル、エチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロなどの置換基 1～2 個を有してもよいフェニル、ナフチル、チエニル、フリル、ピリジルなどを示す。

A における任意の位置に置換基  $R^3$  ( $R^3$  は水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノまたはアルキルアミノを示す。) を有することのできる炭素数 1～4 個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンとは、式



などで表されるアルキレンが挙げられる。

$R^3$  におけるアルキルとしては  $R^1$ 、 $R^2$  におけるアルキルと同様なものをあげることができる。

アルコキシとはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、

イソブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシなどの炭素数1～8個のアルコキシを示し、炭素数1～4個のアルコキシが好ましい。

アルキルアミノとはメチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、プロピルアミノ、ジプロピルアミノなどを示す。

$R^3$  としては水素またはアルキルが好ましく、特に水素がよい。

Yにおいて、 $N-R^4$  における $R^4$  のアルキルとは $R^1$ 、 $R^2$  のアルキルと同様なものをあげることができる。アリールとはフェニル、ナフチルを、ヘテロアリールとはチエニル、フリル、ピリジルなどを挙げるができる。

アリールアルキルとしては $R^1$ 、 $R^2$  のアリールアルキルと同様なものをあげることができる。

アシルとしてはホルミル、アセチル、プロピオニル、ベンゾイル、ベンジルカルボニルなどを挙げるができる。

Bにおける任意の位置に置換基 $R^{3a}$  ( $R^{3a}$ は水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノまたはアルキルアミノを示す。)を有することのできる炭素数1～4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンとは、Aと同様のアルキレンが挙げられる。 $R^{3a}$ におけるアルキル、アルコキシ、アルキルアミノは $R^3$ と同様のものが挙げられる。

Zにおいて、 $N-R^5$  における $R^5$  のアルキル、アリールアルキルとしては $R^1$ 、 $R^2$  のアルキル、アリールアルキルと同様なものを挙げるができる。

Dにおける炭素数1～8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンとは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、オクタメチレン、メチルメチレン、ジメチルメチレン、1-メチルエチレン、2-メチルエチレン、1, 1-ジメチルエチレン、2, 2-ジメチルエチレン、エチルメチレン、ジエチルメチレン、1-エチルエチレン、2-エチルエチレン、1-メチルトリメチレン、1, 1-ジメチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、2, 2-ジメチルトリメチレン、3-メチルトリメチレン、3, 3-

ージメチルトリメチレン、1-エチルトリメチレン、2-エチルトリメチレン、3-エチルトリメチレンなどを示す。

Rの式(1)～(9)に示される基における各記号の定義は次の通りである。

R'におけるアルキルとしてはR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>と同様なものを挙げることができる。

R<sup>8</sup>における芳香族炭化水素基としてはフェニル、ナフチル、インデニル、アントラセニル、フルオレニル(1-フルオレニル、9-フルオレニルなど)などの芳香族炭化水素、および5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチル、インダン-4-イル、インダン-5-イルなどの一部が飽和された芳香族炭化水素を示す。さらには1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル、インダン-1-イル、インダン-2-イルなどの結合部位が飽和環に存在する芳香族炭化水素であってもよい。

また、R<sup>8</sup>における複素環基とはピリジン、フラン、チオフェン、ピリミジン、イミダゾール、ピリダジン、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾールなどから導かれる置換基、およびベンゼン環と縮合した1, 2-ベンゾイソキサゾール、1, 2-ベンゾイソチアゾール、インドール、1-ベンゾフラン、1-ベンゾチオフェン、キノリン、イソキノリン、シンノリン、キノキサリン、キナゾリンなどから導かれる置換基を示し、さらに、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1, 2-ベンズイソキサゾール、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1, 2-ベンズイソチアゾール、4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-ベンゾフラン、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン、5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン、5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン、3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン、2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、2, 3-ジヒドロ-1H-インドールなどのように一部が飽和されていてもよく、結合部位は芳香環上にあっても飽

和環上にあってもよい。

また1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、2, 3-ジヒドロ-1H-インドールなどのように窒素原子を含む環が飽和されている場合、結合部位は窒素原子上にあってもよい。

これらの置換基とは、フッ素、塩素、臭素などのハロゲン、トリフルオロメチルなどのハロアルキル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなどの炭素数1~4のアルキル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシなどの炭素数1~8のアルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノなどを示し、芳香環上または飽和環上に1~3個存在してもよい。

$R^9$  におけるアルコキシとしては $R^3$  のアルコキシと同様なものを挙げることができる。

$R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  におけるアルキルとしては $R^1$ 、 $R^2$  のアルキルと同様なものを挙げるができる。炭素数3~8のシクロアルキルとはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルを示す。置換基を有してもよいアリールまたはヘテロアリールとは $R^1$ 、 $R^2$  と同様のものが挙げられる。

$R^{13}$  におけるアルキル、置換基を有してもよいアリールまたはヘテロアリールとは $R^1$ 、 $R^2$  と同様のものが挙げられる。

$R^{14}$  におけるアルキルとは $R^1$ 、 $R^2$  と同様のものが挙げられる。アルコキシは $R^3$  と同様のものが挙げられる。アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルアミノにおけるアルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなどの炭素数1~4のアルキルを意味する。ハロゲンはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示す。

A r における芳香環または芳香族複素環としてはベンゼン、ナフタレン、チオフェン、フラン、ピリジンなどが挙げられる。

一般式 (I) の各基において、好ましい基は以下の通りである。

$X^1 - X^2 - X^3$  としては  $N - C(R^1) - N$  が好ましい。

$R^1$ 、 $R^2$  としては水素、アルキルまたはフェニルが好ましく、特に水素がよい。

A としては炭素数 1 ~ 4 個の直鎖アルキレン、特にエチレン、トリメチレン、テトラメチレンが好ましい。

Y としては存在しないか、または酸素原子が好ましく、特に存在しないのがよい。

B としてはメチレンが好ましい。 $-A-Y-B-$  としては  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$  がよい。

Z は酸素原子、 $N-R^5$  または  $CH_2$  が好ましく、特に  $N-R^5$ 、または  $CH_2$  がよい。 $R^5$  としては水素、アルキルが好ましく、特に水素がよい。

D はエチレン、トリメチレンが好ましい。

R としては式 (1) ~ (8) が好ましく、特に (1)、(2)、(3)、(5)、(6) がよい。

Q-T としては、 $CH_2-CH$ 、 $CH_2-N$  または  $CH=C$  が好ましい。

$R^7$  は水素が好ましい。

$R^8$  は置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールまたは縮合ヘテロアリールが好ましい。

$R^9$ 、 $R^{10}$  は置換基を有してもよい芳香族炭化水素基または複素環基が好ましい。

$R^{11}$ 、 $R^{12}$  は置換基を有してもよいアリールまたはヘテロアリールが好ましい。

W は酸素原子、硫黄原子または  $N-R^{13}$  が好ましく、特に  $N-R^{13}$  がよい。 $R^{13}$  としては置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールが好ましい。

$R^{14}$  はメチル、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチルが好ましい。

一般式 (I) において、好ましいものとして以下の化合物が例示される (但し、括弧内の番号は実施例番号を意味する。 )。

- (1) 4-((2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン、
- (4) 4-((2-(4-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン、
- (5) 4-((2-(4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン、
- (13) 4-((2-(4-(1-ナフチル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン、
- (22) 4-((2-(4-(2, 3-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン、
- (45) 4-((2-(4-(4-クロロフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン、
- (50) 4-((2-(4-(6-フルオロ-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン、
- (66) 4-((2-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン、
- (72) 4-((2-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン、
- (74) 4-((2-(4-ジフェニルメチルピペリジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン、
- (75) 4-((2-(4-((4-クロロフェニル)フェニルメチル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン、
- (77) 4-((2-(4-ジフェニルメチルピペラジン-1-イル)エチル)

アミノ) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-メチルキナゾリン、

(82) 4-(3-(4-ジフェニルメチルピペラジン-1-イル)プロピル)  
- 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-メチルキナゾリン、

(85) 4-(3-(4-ジフェニルメチルピペラジン-1-イル)プロピル)  
- 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン、

(86) 4-(3-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチル)  
ピペラジン-1-イル)プロピル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリ  
ン、

(93) 4-(2-(4-(2, 3-ジメチルフェニル)ピペラジン-1-  
イル)エチル)アミノ) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン、および

(94) 4-(2-(4-(ジフェニルメチル)ピペラジン-1-イル)エチ  
ル)アミノ) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン。

一般式(I)の化合物およびその医薬上許容しうる塩としては無機酸(塩酸, 臭化水素酸, 硫酸, リン酸, 硝酸など)または有機酸(酢酸, プロピオン酸, コハク酸, グリコール酸, 乳酸, リンゴ酸, 酒石酸, クエン酸, マレイン酸, フマル酸, メタンスルホン酸, ベンゼンスルホン酸, p-トルエンスルホン酸, カンファースルホン酸, アスコルビン酸など)との酸付加塩が挙げられる。

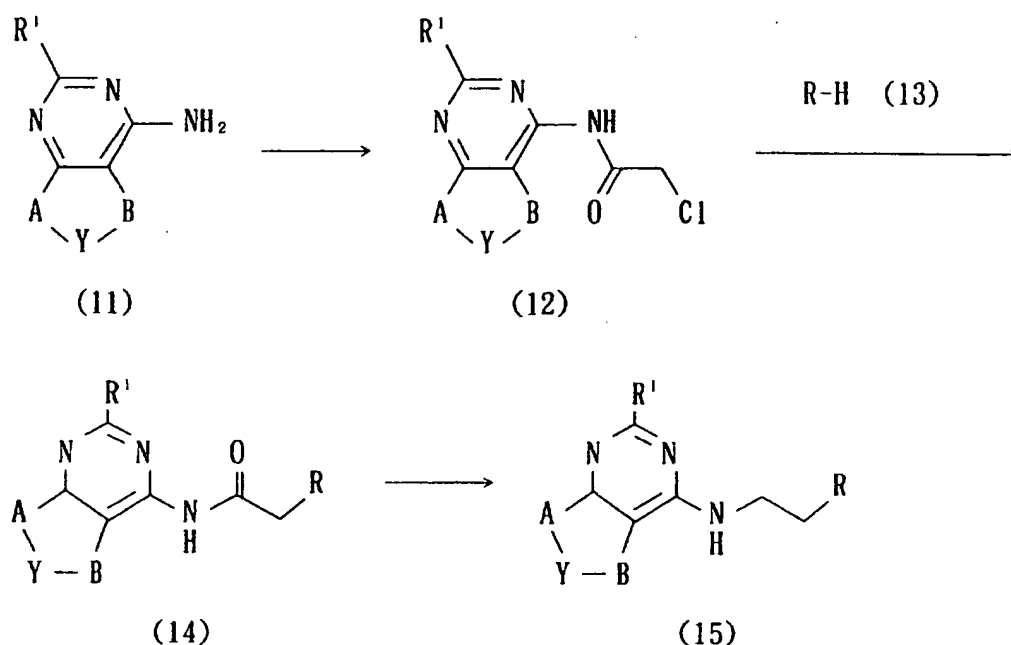
一般式(I)の化合物および水和物あるいはその医薬上許容しうる塩は水和物あるいは溶媒和物の形で存在する事もあるので、これらの水和物(1/2水和物、1水和物、3/2水和物、2水和物、3水和物など)、溶媒和物もまた本発明に包含される。また一般式(I)の化合物が不斉原子を有する場合には少なくとも2種類の光学異性体が存在する。これらの光学異性体およびそのラセミ体は本発明に包含される。

一般式(I)の化合物および一般式(I)に含まれる本発明化合物は次の方法によって合成することができる。なお、下記反応式における各記号は特に示さない限り前記と同義である。



## 1. 一般式 (I-1) の化合物:

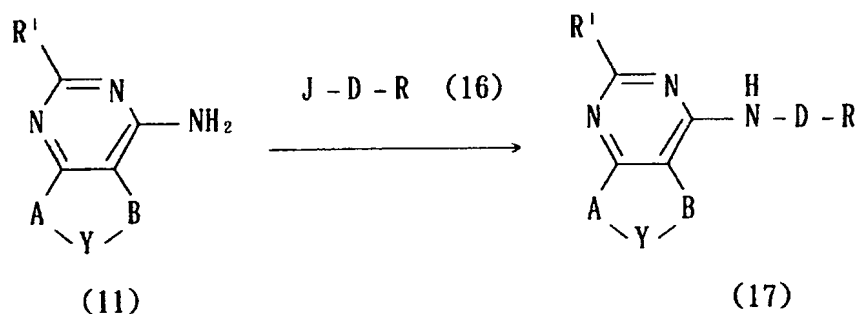
## 方法 1



ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー (J. Heterocyclic Chem.) 第28巻、513頁(1991)およびテトラヘドロン (Tetrahedron) 第23巻、2081頁(1967)に記載の方法に従って一般式(11)の化合物が得られる。一般式(11)の化合物を反応を妨げない溶媒(塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、トルエンなど)と過飽和にした炭酸水素ナトリウム水溶液または適当な濃度の炭酸カリウム水溶液などの二相系溶媒中、もしくは上記の反応を妨げない溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジンなどの塩基を用いて、クロロアセチルクロライドと室温で30分~24時間反応させることによって一般式(12)の化合物を得る。一般式(12)の化合物と一般式(13)の化合物とを反応を妨げない溶媒(ジメチルホルムアミド、ジメチルイミダゾール、アセトニトリルなど)中、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から100℃で1

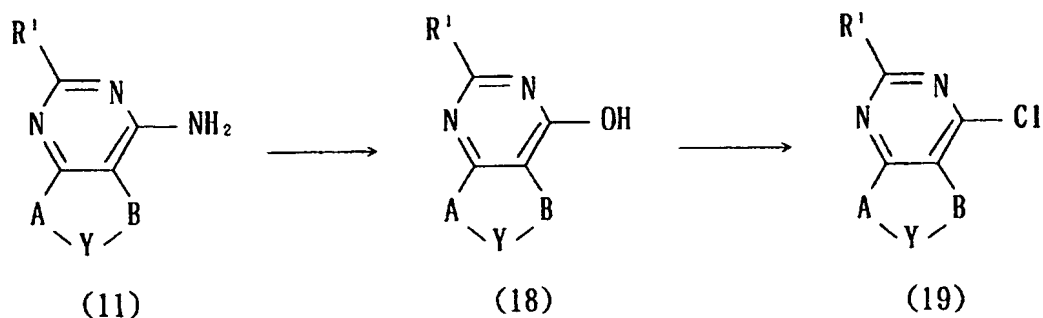
～24時間反応させることにより一般式(14)の化合物を得る。一般式(14)の化合物を反応を妨げない溶媒(テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルなど)中、適当な還元剤(ボラン、水素化アルミニウムリチウムなど)を用いて-78℃から溶媒の還流温度で1～24時間反応することによって一般式(15)の化合物を得ることができる。

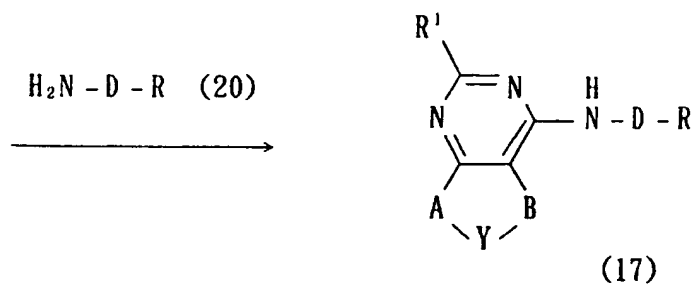
### 方法2



一般式(11)の化合物と一般式(16)の化合物(式中、Jは塩素、臭素、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシまたはベンゼンスルホニルオキシ等の脱離基を示す。)とを反応を妨げない溶媒(ジメチルホルムアミド、ジメチルイミダゾール、アセトニトリルなど)中、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から100℃で1～24時間反応させることにより一般式(17)の化合物を得ることができる。

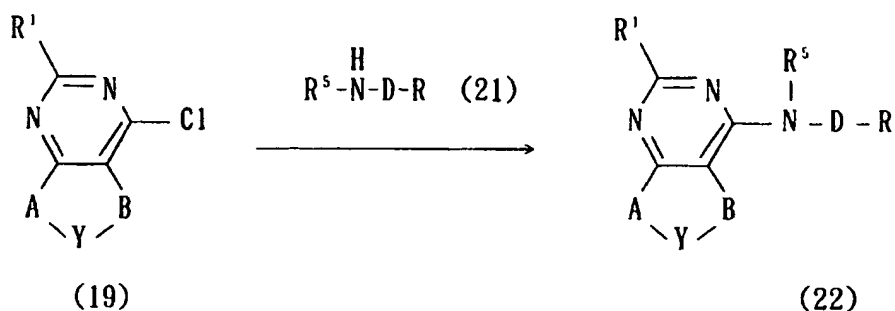
### 方法3





ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー (J. Heterocyclic Chem) 第28巻、513頁(1991)に記載の方法に従い、一般式(11)の化合物から一般式(18)の化合物が得られ、一般式(18)の化合物から一般式(19)の化合物が得られる。一般式(19)の化合物と一般式(20)の化合物との混合物とを反応を妨げない溶媒(ジメチルホルムアミド、ジメチルイミダゾール、アセトニトリルなど)中、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から100度で1~24時間反応させることにより一般式(17)の化合物を得ることができる。

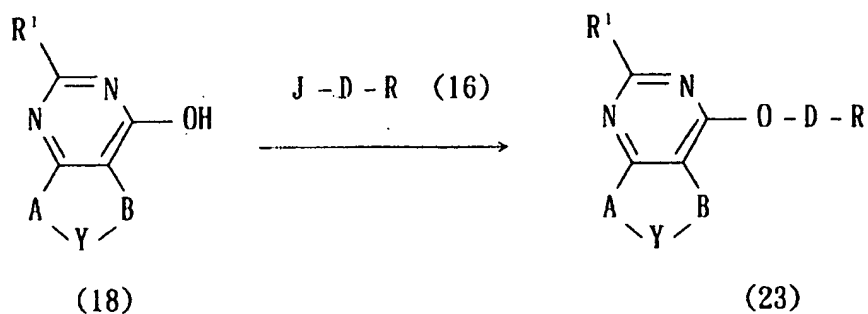
#### 方法4



一般式(19)の化合物と一般式(21)の化合物とを反応を妨げない溶媒(ジメチルホルムアミド、ジメチルイミダゾール、アセトニトリルなど)中、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から100℃で1~2

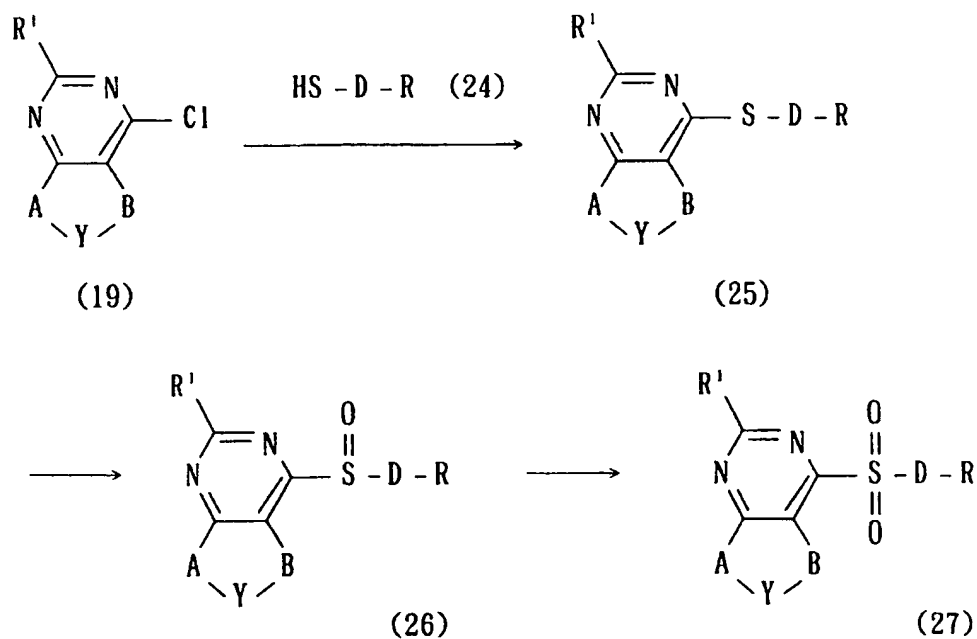
4時間反応させることにより一般式(22)の化合物を得ることができる。

#### 方法5



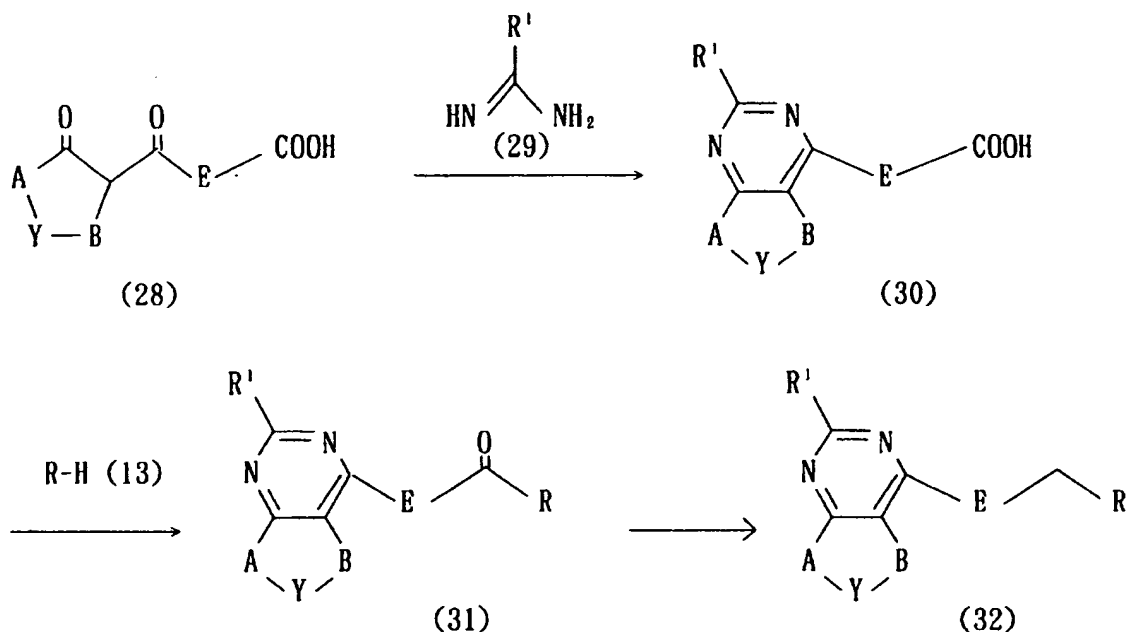
一般式(18)の化合物と一般式(16)の化合物とを反応を妨げない溶媒(ジメチルホルムアミド、ジメチルイミダゾール、アセトニトリルなど)中、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から100℃で1~24時間反応させることにより一般式(23)の化合物を得ることができる。

#### 方法6



一般式(19)の化合物と一般式(24)の化合物とを反応を妨げない溶媒(ジメチルホルムアミド、ジメチルイミダゾール、アセトニトリルなど)中、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から100℃で1~24時間反応させることにより一般式(25)の化合物を得る。一般式(25)の化合物を適当な溶媒(酢酸、蟻酸、トリフルオロ酢酸、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタンなど)中、過酸化水素、過酢酸、第3級ブチルパーオキシド、クメンヒドロパーオキシド、メタクロロ過安息香酸などの酸化剤を加え、0℃から50℃を保つことにより一般式(26)または一般式(27)の化合物が得られる。

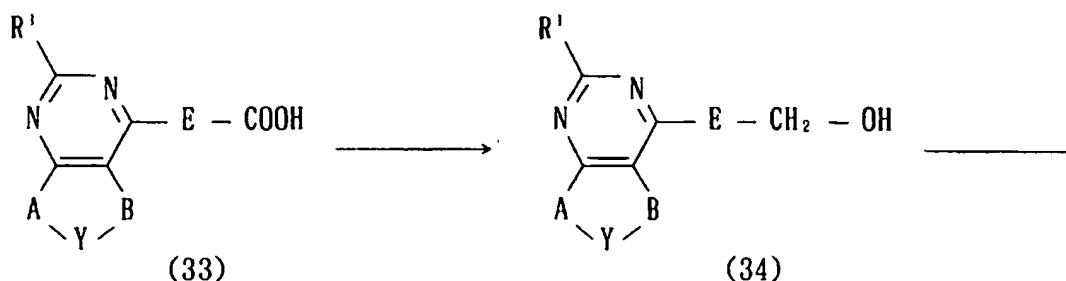
#### 方法7

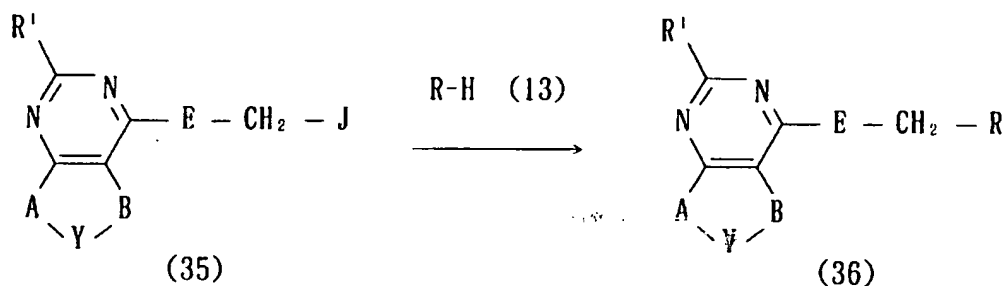


ベリヒテ (Chemische Berichte), 第92巻, 652頁 (1959年) 記載の方法によって得られる一般式(28)の化合物(Eは炭素数1から8の直鎖アルキレン鎖を示す。)を反応の進行を阻害しない適当な溶媒(メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ジメ

チルホルムアミド、ジメチルスルフォキシド、ベンゼン、トルエン、またはこれらの任意の混合溶媒など) 中、一般式 (29) の化合物と室温～溶媒の還流温度で1～24時間加熱攪拌することで、一般式 (30) の化合物を得ることが出来る。一般式 (30) の化合物を反応の進行を阻害しない適当な溶媒 (テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、またはこれらの任意の混合溶媒など) 中、一般式 (13) の化合物とトリエチルアミンなどの第3級アミンの存在下、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド、シアノホスホン酸ジエチルなどの縮合剤と氷冷下または室温で1～24時間反応させることにより、一般式 (31) の化合物が得られる。なお、一般式 (30) の反応性誘導体 (酸クロリド、アシルイミダゾールなど) を用いた場合、反応の進行を阻害しない適当な溶媒 (テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、またはこれらの任意の混合溶媒など) 中、トリエチルアミンなどの第3級アミンまたはピリジンなどの存在下、氷冷下または室温で1～24時間反応させることにより反応は進行する。一般式 (31) の化合物を反応の進行を阻害しない適当な溶媒 (テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、トルエン、またはこれらの任意の混合溶媒など) 中、適当な還元剤 (水素化アルミニウムリチウム、ボランなど) を用いて-78℃～溶媒の還流温度で1～24時間反応させることにより、一般式 (32) の化合物が得られる。

#### 方法8





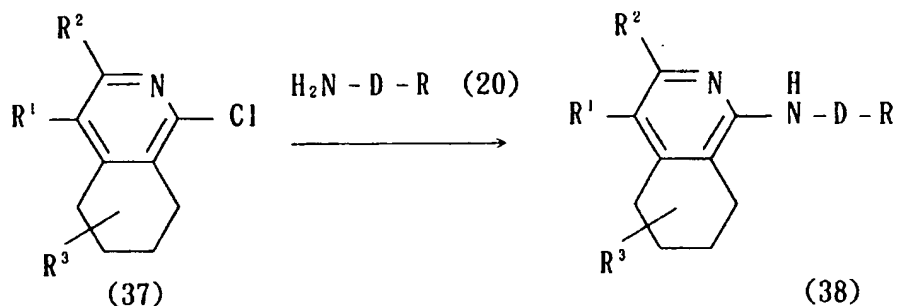
一般式(33)(式中、Eは前記と同義である。)の化合物を反応の進行を阻害しない適当な溶媒(テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、またはそれらの混合溶媒など)中、適当な還元剤(ボラン(BH<sub>3</sub>)、水素化リチウムアルミニウムなど)を用いることによって一般式(34)の化合物が得られる。一般式(34)の化合物を無溶媒または反応の進行を阻害しない適当な溶媒(クロロホルム、二塩化メチレン、ベンゼントルエン、テトラヒドロフランまたはこれらの任意の混合溶媒など)中で、ハロゲン化剤(塩化チオニル、オキシ塩化リン、五塩化リン臭化チオニル、三臭化リンなど)の存在下、0℃から溶媒の還流温度で反応させるか、または反応の進行を阻害しない適当な溶媒(ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン(DMI)、アセトニトリル、水またはこれらの任意の混合溶媒など)中、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて、メタンスルホニルクロリド、パラートルエンスルホニルクロリド、ベンゼンスルホニルクロリドなどを室温から100℃で1~24時間反応させることにより、一般式(35)の化合物(式中、Jは前記と同義である。)が得られる。

一般式(35)の化合物を反応の進行を阻害しない適当な溶媒(ジメチルホルムアミド、DMI、アセトニトリル、水またはこれらの任意の混合溶媒など)中、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて、一般式(13)の化合物と室温から100℃で1~24時間反応させることにより、一般式(36)の化合物を

得ることができる。

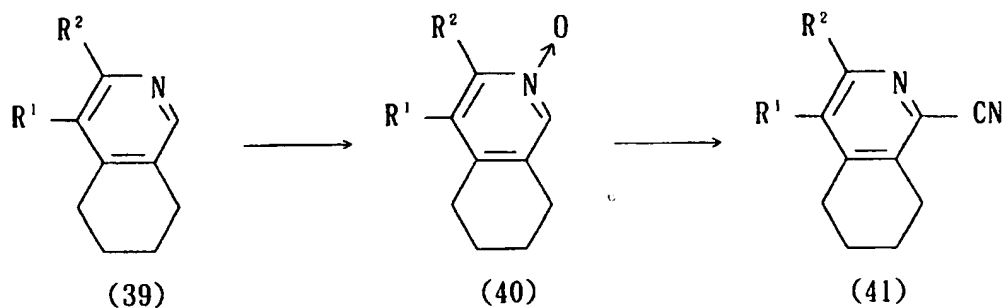
2. 一般式 (1-2) の化合物：

### 方法 9

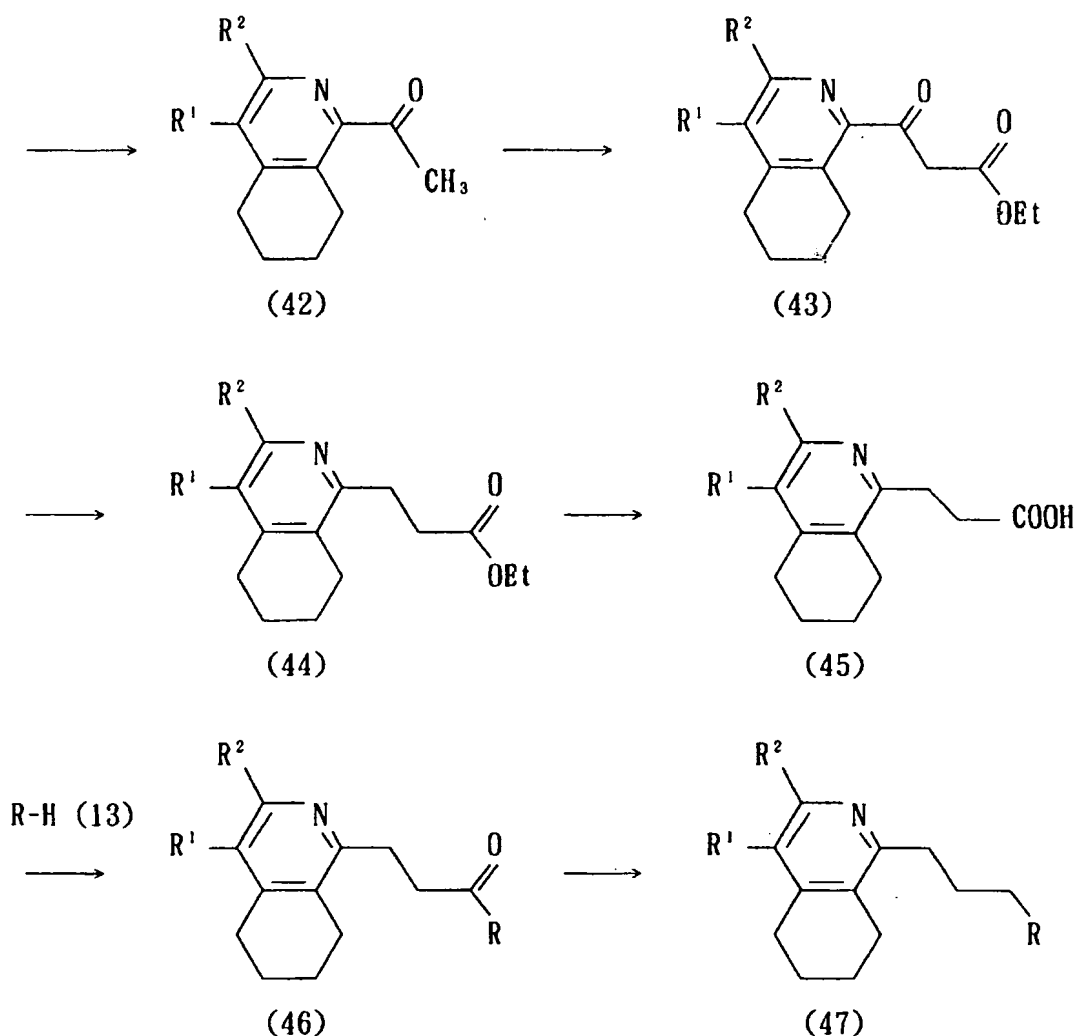


ファーマシューティカル・ブレッティン (Pharmaceutical Bulletin) 第2巻、72頁(1954)に記載の方法に従って一般式(37)の化合物が得られる。一般式(37)の化合物と一般式(20)の化合物を反応を妨げない溶媒(ジメチルホルムアミド、ジメチルイミダゾール、アセトニトリルなど)中、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から100℃で1~24時間反応させることにより一般式(38)の化合物を得ることができる。

### 方法 10







一般式 (39) の化合物を氷酢酸中、過酸化水素と反応させるかあるいは、二塩化メチレン、クロロホルムなどの反応の進行を妨げない溶媒中、酸化剤（メタクロロ過安息香酸、過酢酸、第三級ブチルパーオキシド、クメンヒドロパーオキシドなど）を用いて冷却下または加温下、0.5～24時間反応させることにより、一般式 (40) の化合物が得られる。一般式 (40) の化合物をアセトニトリルなどの反応の進行を妨げない溶媒中、トリエチルアミンなどの塩基の存在下、シアノホスホン酸ジエチルと室温または加温下、反応させることにより、一般式 (41) の化合物が得られる。一般式 (41) の化合物をエーテル、テトラヒド

ロフランなどの反応の進行を妨げない溶媒中、ヨウ化メチルマグネシウムと、室温下または加温下反応させることにより、一般式(42)の化合物が得られる。

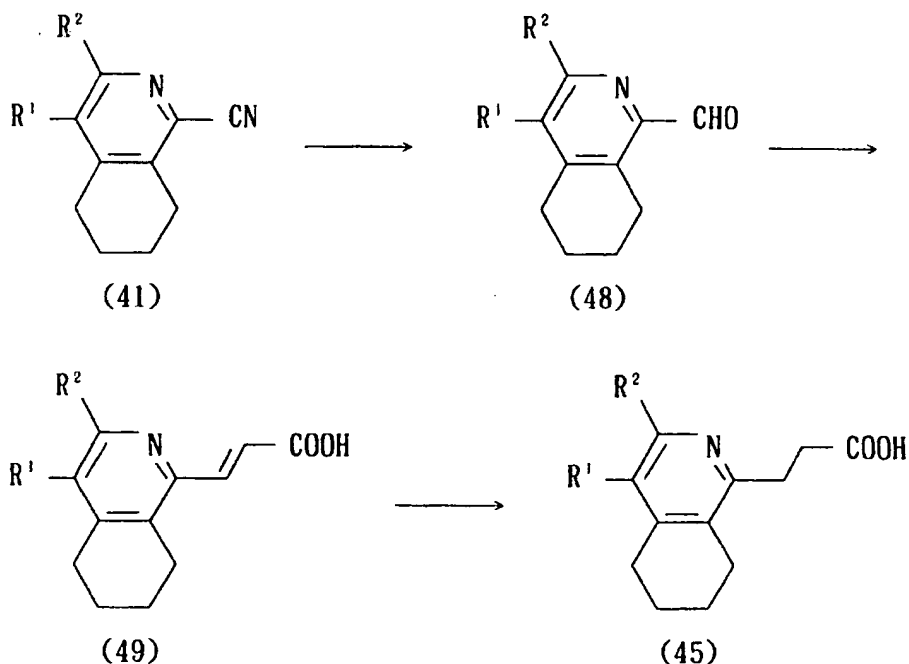
ベンゼン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの反応の進行を妨げない溶媒中、炭酸ジエチルを、水素化ナトリウム、カリウム第三級ブトキシド、ナトリウムメトキシドなどの塩基の存在下、一般式(42)の化合物と室温または加温下反応させることにより一般式(43)の化合物が得られる。一般式(43)の化合物をトリフルオロ酢酸中、トリエチルシランで還元することにより、一般式(44)の化合物が得られる。一般式(44)の化合物を適当な溶媒中(エタノール、メタノール、水、またはこれらの混合溶媒など)、酸(塩酸、硫酸など)あるいはアルカリ(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど)により加水分解することにより、一般式(45)の化合物が得られる。

一般式(45)の化合物を反応の進行を阻害しない適当な溶媒(テトラヒドロフラン、二塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、またはこれらの任意の混合溶媒など)中、一般式(13)の化合物とトリエチルアミンなどの第3級アミンの存在下、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、シアノホスホン酸ジエチルなどの縮合剤と氷冷下または室温で1~24時間反応させることにより、一般式(46)の化合物が得られる。なお、一般式(45)の化合物の反応性誘導体(酸クロリド、アシルイミダゾールなど)を用いた場合、反応の進行を阻害しない適当な溶媒(テトラヒドロフラン、二塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、またはこれらの任意の混合溶媒など)中、トリエチルアミンなどの第3級アミンまたはピリジンなどの存在下、氷冷下または室温で1~24時間反応させることにより反応は進行する。

一般式(46)の化合物を反応の進行を阻害しない適当な溶媒(テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、トルエン、またはこれらの任意の混合溶媒など)中、適当な還元剤(水素化アルミニウムリチウム、ボランなど)を用いて-78℃~

溶媒の還流温度で1～24時間反応させることにより、一般式(47)の化合物が得られる。

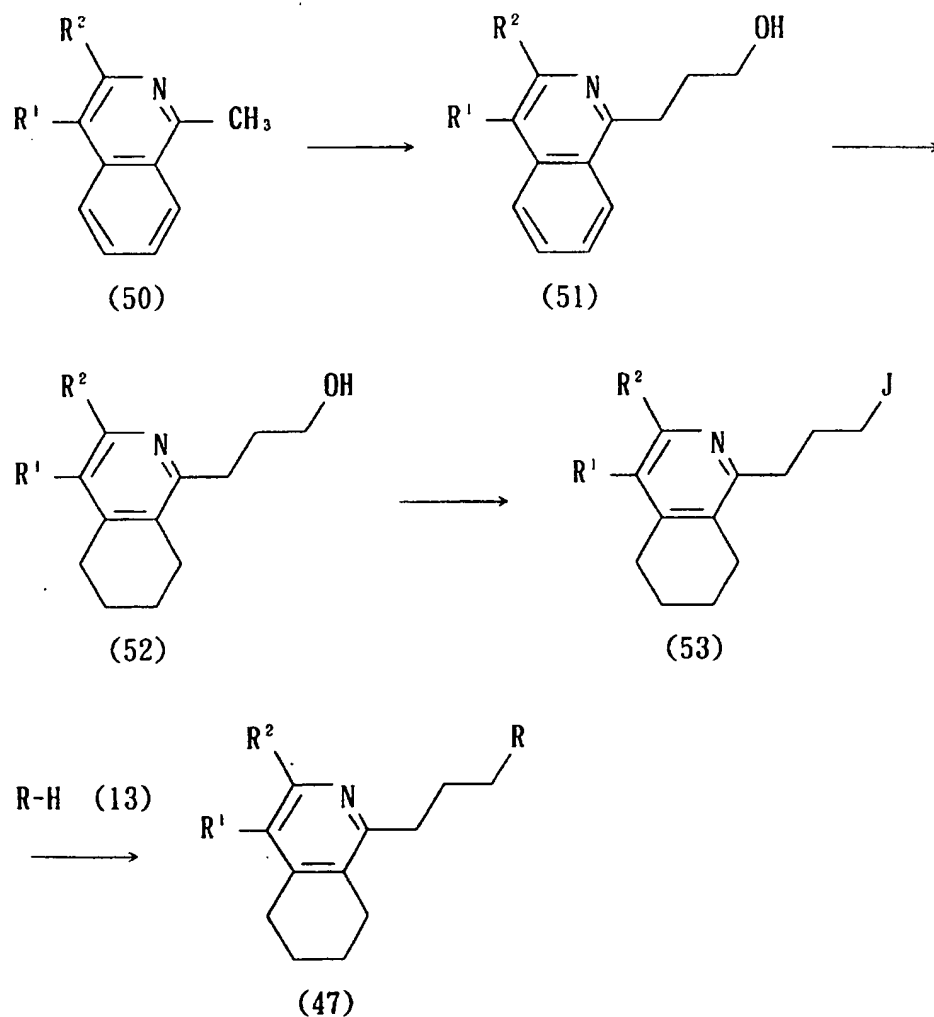
また一般式(45)の化合物は以下の方法によっても得られる。



一般式(41)の化合物を反応の進行を阻害しない適当な溶媒(テトラヒドロフラン、二塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、またはこれらの任意の混合溶媒など)中、ジイソブチルアルミニウムヒドリドなどの還元剤を用いて、-78～室温で1から24時間反応させることにより、一般式(48)の化合物が得られる。反応の進行を阻害しない適当な溶媒(ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ベンゼンまたはこれらの任意の混合溶媒など)中、マロン酸と適当な塩基(水素化ナトリウム、カリウム第三級ブトキシド、ナトリウムメトキシド、水酸化ナトリウムなど)の存在下、一般式(48)の化合物を冷却下、または加温下反応させることにより、一般式(49)の化合物が得られる。一般式(49)の化合物を反応の進行を阻害しない適当な溶媒(酢酸エチル、酢酸、メタノール、エタノールまたはこれらの任意の混合溶媒など)中、触媒(パラジウム

ー炭素、ラネーニッケル、酸化白金など)の存在下、常圧または加圧下、室温または加温下、水素または蟻酸アンモニウムなどの還元剤で還元を行うことにより、一般式(45)の化合物が得られる。

#### 方法11



また一般式(47)の化合物は以下の方法によっても得られる。一般式(50)の化合物を反応の進行を阻害しない適当な溶媒(テトラヒドロフラン、エーテル、液体アンモニア、またはこれらの任意の混合溶媒など)中、塩基(リチウムジイソプロピルアミド、ブチルリチウム、フェニルリチウム、メチルリチウム、ナト

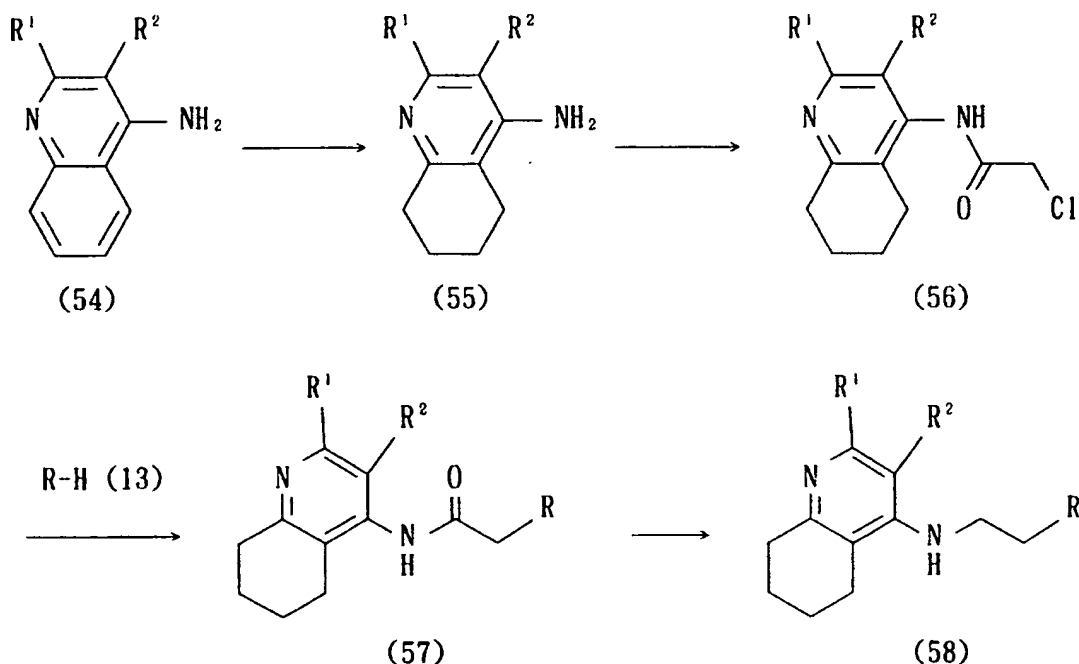
リウムアミドなど)の存在下、適当な保護基(テトラヒドロピラン、メトキシメチル、トリメチルシリル基など)で保護した、2-ブロモエタノールを $-78^{\circ}\text{C}$ ~室温で反応させる。反応処理後さらに酸処理を加え、脱保護することにより、一般式(51)の化合物が得られる。一般式(51)の化合物を反応の進行を阻害しない適当な溶媒(トリフルオロ酢酸、酢酸エチル、酢酸、メタノール、エタノールまたはこれらの任意の混合溶媒など)中、触媒(パラジウム-炭素、ラネ-ニッケル、酸化白金など)の存在下、常圧または加圧下、室温または加温下、水素または蟻酸アンモニウムなどの還元剤で還元を行うことにより、一般式(52)の化合物が得られる。

一般式(52)の化合物を無溶媒または反応の進行を阻害しない適当な溶媒(クロロホルム、二塩化メチレン、ベンゼントルエン、テトラヒドロフランまたはこれらの任意の混合溶媒など)中で、ハロゲン化剤(塩化チオニル、オキシ塩化リン、五塩化リン臭化チオニル、三臭化リンなど)の存在下、 $0^{\circ}\text{C}$ から溶媒の還流温度で反応させるか、または反応の進行を阻害しない適当な溶媒(ジメチルホルムアミド、DMI、アセトニトリル、水またはこれらの任意の混合溶媒など)中、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて、メタンスルホニルクロリド、トシルクロリド、ベンゼンスルホニルクロリドなどを室温から $100^{\circ}\text{C}$ で1~24時間反応させることにより、一般式(53)の化合物が得られる。

一般式(53)の化合物を反応の進行を阻害しない適当な溶媒(ジメチルホルムアミド、DMI、アセトニトリル、水またはこれらの任意の混合溶媒など)中、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて、一般式(13)の化合物を室温から $100^{\circ}\text{C}$ で1~24時間反応させることにより一般式(47)の化合物を得ることができる。

3. 一般式(1-3)の化合物:

## 方法 1 2

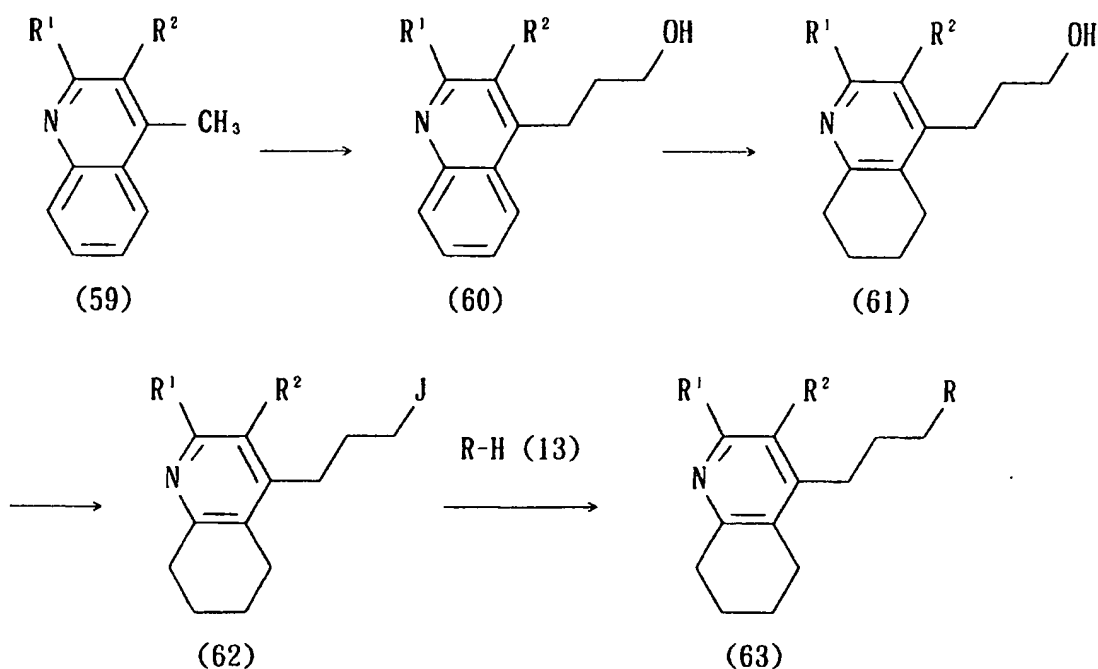


一般式 (54) の化合物を適当な触媒 (ニッケル、ラネーニッケル、パラジウム-炭素、酸化白金、鉄など) の存在下、反応を妨げない溶媒 (メタノール、エタノール、プロピルアルコール、酢酸、またはそれらの任意の混合溶媒など) 中で水素添加することによって一般式 (55) の化合物を得る。一般式 (55) の化合物を反応を妨げない溶媒 (塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、トルエンなど) と過飽和にした炭酸水素ナトリウム水溶液または適当な濃度の炭酸カリウム水溶液などの二相系溶媒中、もしくは上記の反応を妨げない溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジンなどの塩基を用いて、クロロアセチルクロライドと室温で 30 分～24 時間反応させることによって一般式 (56) の化合物を得る。一般式 (56) の化合物と一般式 (13) の化合物とを反応を妨げない溶媒 (ジメチルホルムアミド、ジメチルイミダゾール、アセトニトリルなど) 中、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第 3 級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温か

ら 100℃で 1～24 時間反応させることにより一般式 (57) の化合物を得る。

一般式 (57) の化合物を反応を妨げない溶媒 (テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルなど) 中、適当な還元剤 (ボラン、水素化アルミニウムリチウムなど) を用いて -78℃から溶媒の還流温度で 1～24 時間反応することによって一般式 (58) の化合物を得ることができる。

### 方法 13



一般式 (59) の化合物を反応の進行を阻害しない適当な溶媒 (テトラヒドロフラン、エーテル、液体アンモニア、またはこれらの任意の混合溶媒など) 中、塩基 (リチウムジイソプロピルアミド、ブチルリチウム、フェニルリチウム、メチルリチウム、ナトリウムアミドなど) の存在下、適当な保護基 (テトラヒドロピラン、メトキシメチル、トリメチルシリル基など) で保護した、2-ブロモエタノールを -78℃～室温で反応させる。反応処理後、さらに酸などを用いて脱保護することにより、一般式 (60) の化合物が得られる。一般式 (60) の化合物を反応の進行を阻害しない適当な溶媒 (トリフルオロ酢酸、酢酸エチル、酢

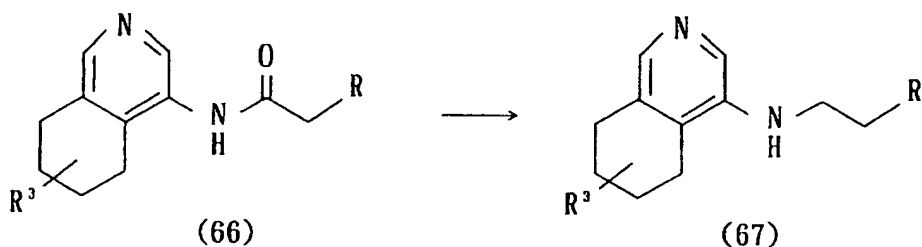
酸、メタノール、エタノールまたはこれらの任意の混合溶媒など）中、触媒（パラジウム-炭素、ラネーニッケル、酸化白金など）の存在下、常圧または加圧下、室温または加温下、水素または蟻酸アンモニウムなどの還元剤で還元を行うことにより、一般式（61）の化合物が得られる。

一般式（61）の化合物を無溶媒または反応の進行を阻害しない適当な溶媒（クロロホルム、二塩化メチレン、ベンゼントルエン、テトラヒドロフランまたはこれらの任意の混合溶媒など）中で、ハロゲン化剤（塩化チオニル、オキシ塩化リン、五塩化リン臭化チオニル、三臭化リンなど）の存在下、0℃から溶媒の還流温度で反応させるか、または一般式（61）の化合物を反応の進行を阻害しない適当な溶媒（ジメチルホルムアミド、DMI、アセトニトリル、水またはこれらの任意の混合溶媒など）中、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて、メタンスルホンクロリド、トシルクロリド、ベンゼンスルホンクロリドなどを室温から100℃で1～24時間反応させることにより、一般式（62）の化合物が得られる。

一般式（62）の化合物を反応の進行を阻害しない適当な溶媒（ジメチルホルムアミド、DMI、アセトニトリル、水またはこれらの任意の混合溶媒など）中、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて、一般式（13）の化合物を室温から100℃で1～24時間反応させることにより一般式（63）の化合物を得ることができる。

4. 一般式（1-4）の化合物：



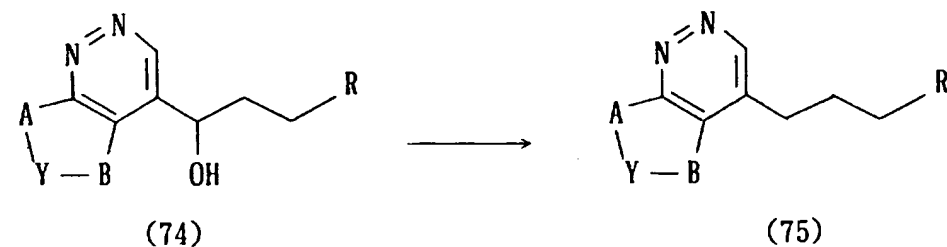
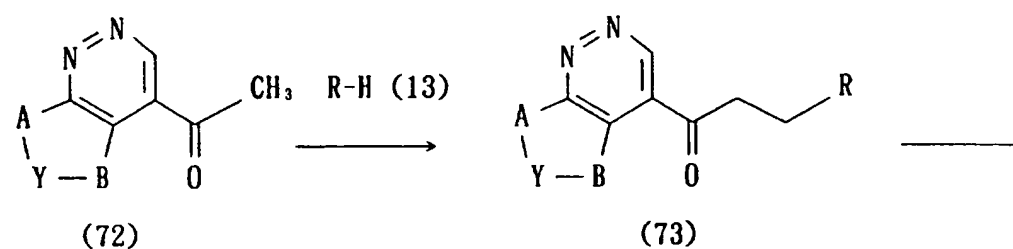
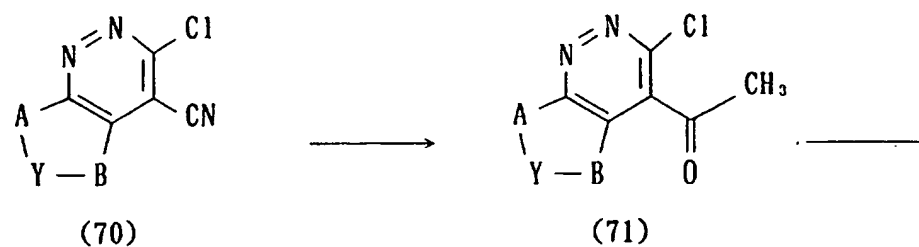
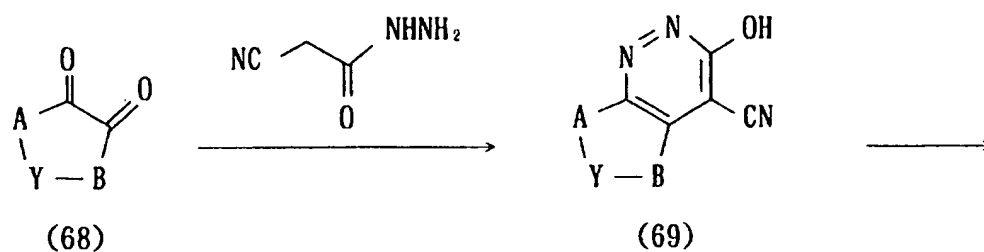


ファーマシューティカル・ブレッティン (Pharmaceutical Bulletin) 第2巻、72頁(1954)に記載の方法に従い、一般式(64)の化合物を得る。一般式(64)の化合物を反応を妨げない溶媒(塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、トルエンなど)と過飽和にした炭酸水素ナトリウム水溶液または適当な濃度の炭酸カリウム水溶液などの二相系溶媒中、もしくは上記の反応を妨げない溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジンなどの塩基を用いて、クロロアセチルクロライドと室温で30分~24時間反応させることによって一般式(65)の化合物を得る。一般式(65)の化合物と一般式(13)の化合物とを反応を妨げない溶媒(ジメチルホルムアミド、ジメチルイミダゾール、アセトニトリルなど)中、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から100℃で1~24時間反応させることにより一般式(66)の化合物を得る。一般式(66)の化合物を反応を妨げない溶媒(テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルなど)中、適

当な還元剤（ボラン、水素化アルミニウムリチウムなど）を用いて $-78^{\circ}\text{C}$ から溶媒の還流温度で1～24時間反応することによって一般式（67）の化合物を得ることができる。

5. 一般式（1-5）の化合物：

方法15



一般式(68)の化合物を反応の進行を阻害しない適当な溶媒(エタノール、メタノール、ブタノール、ベンゼン、トルエン、キシレンまたはこれらの任意の混合溶媒など)中、塩基(酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなど)の存在下または非存在下、シアノ酢酸ヒドラジドを反応させることにより、一般式(69)の化合物が得られる。一般式(69)の化合物を無溶媒または反応の進行を阻害しない適当な溶媒(ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、二塩化メチレンまたはこれらの任意の混合溶媒など)中、オキシ塩化リン、塩化チオニル、五塩化リンなどを室温または加温下反応させることにより一般式(70)の化合物が得られる。

一般式(70)の化合物をエーテル、テトラヒドロフランなどの反応の進行を妨げない溶媒中、ヨウ化メチルマグネシウムと、室温下または加温下反応させることにより、一般式(71)の化合物が得られる。一般式(71)の化合物を反応の進行を阻害しない適当な溶媒(トリフルオロ酢酸、酢酸エチル、酢酸、メタノール、エタノールまたはこれらの任意の混合溶媒など)中、触媒(パラジウム-炭素、ラネーニッケル、酸化白金など)の存在下、常圧または加圧下、室温または加温下、水素または蟻酸アンモニウムなどの還元剤で還元を行うことにより、一般式(72)の化合物が得られる。

一般式(13)の化合物と、ホルムアルデヒド水溶液またはパラホルムアルデヒドの混合物を酢酸などの反応の進行を妨げない溶媒中、加温、攪拌した後、一般式(72)の化合物を反応させることにより、一般式(73)の化合物が得られる。一般式(73)の化合物を反応の進行を阻害しない適当な溶媒(メタノール、エタノールまたはこれらの任意の混合溶媒など)中、還元剤(水素化ホウ素ナトリウム、リチウムアルミニウムヒドリド、ジイソプロピルアルミニウムヒドリドなど)を用いて、還元することにより、一般式(74)の化合物が得られる。一般式(74)の化合物を反応の進行を阻害しない適当な溶媒(アセトニトリル、クロロホルム、テトラヒドロフランまたはこれらの任意の混合溶媒など)中、トリメチルクロシラン、ヨウ化ナトリウムおよびアセトニトリルを用いて、室温

から溶媒の還流温度で反応させることにより、一般式(74)の化合物が得られる。

このようにして得られる本発明化合物は再結晶法、カラムクロマト法などの常法により単離精製することができる。得られる生成物がラセミ体であるときは、たとえば光学活性な酸との塩の分別再結晶により、もしくは光学活性な担体を充填したカラムを通すことにより、所望の光学活性体に分割することができる。個々のジアステレオマーは分別結晶化、クロマトグラフィーなどの手段によって分離することができる。これらは光学活性な原料化合物などを用いることによって得られる。また、立体異性体は再結晶法、カラムクロマト法などにより単離することができる。

本発明の化合物、光学異性体またはその医薬上許容しうる塩は $D_2$ 受容体よりも $D_1$ 受容体に対し強い遮断作用を有するだけでなく、ドパミン受容体以外の受容体、たとえばムスカリン $M_1$ 、セロトニン-2 ( $5-HT_2$ )、アドレナリン $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 受容体に対しても高い親和性を有する。従って、本発明化合物が精神分裂病の急性期に特徴的な幻覚、妄想などを中心とした陽性症状のみならず、感情鈍麻や無為、自閉などの陰性症状に対しても効果を示す一方、 $D_2$ 受容体拮抗作用のみを有する従来の抗精神病薬を投与した場合に見られる錐体外路症状や内分泌異常といった副作用が軽減された抗精神病薬として有用である。本発明化合物は精神分裂病などの疾患の治療薬として用いることができる。

本発明の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩を医薬として用いる場合、本発明化合物を製剤上許容しうる担体(賦形剤、結合剤、崩壊剤、矯味剤、矯臭剤、乳化剤、希釈剤、溶解補助剤など)と混合して得られる医薬組成物あるいは製剤(錠剤、ピル剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、エマルジョン剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤、注射剤、点滴剤あるいは坐剤など)の形態で経口的または非経口的に投与することができる。医薬組成物は通常の方法にしたがって製剤化することができる。本明細書において、非経口とは、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射あるいは点滴法な

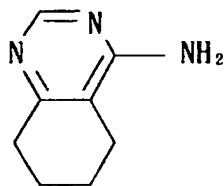
どを含むものである。注射用調剤、たとえば無菌注射用水性懸濁物あるいは油性懸濁物は、適当な分散化剤または湿化剤および懸濁化剤を用いて当該分野で知られた方法で調製することができる。その無菌注射用調剤は、また、たとえば水溶液などの非毒性の非経口投与することのできる希釈剤あるいは溶剤中の無菌の注射のできる溶液または懸濁液であってもよい。使用することのできるベヒクルあるいは溶剤として許されるものとしては、水、リンゲル液、等張食塩液などがあげられる。さらに、通常溶剤または懸濁化溶媒として無菌の不揮発性油も用いることができる。このためには、いかなる不揮発性油も脂肪酸も使用でき、天然あるいは合成あるいは半合成の脂肪性油または脂肪酸、そして天然あるいは合成あるいは半合成のモノあるいはジあるいはトリグリセリド類も包含される。直腸投与用の坐剤は、その薬物と適当な非刺激性の補形剤、たとえば、ココアバターやポリエチレングリコール類といった常温では固体であるが、腸管の温度では液体で、直腸内で融解し、薬物を放出するものなどと混合して製造することができる。経口投与用の固形投与剤型としては、粉剤、顆粒剤、錠剤、ピル剤、カプセル剤などの上記したものがあげられる。そのような剤型において、活性成分化合物は少なくとも一つの添加物、たとえばショ糖、乳糖、セルロース糖、マニトール、マルチトール、デキストラン、デンプン類、寒天、アルギネート類、キチン類、キトサン類、ペクチン類、トラガントガム類、アラビアゴム類、ゼラチン類、コラーゲン類、カゼイン、アルブミン、合成または半合成のポリマー類またはグリセリド類と混合することができる。そのような剤型物は、また、通常の如く、さらなる添加物を含むことができ、たとえば不活性希釈剤、マグネシウムステアレートなどの滑沢剤、パラベン類、ソルビン類などの保存剤、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール、システインなどの抗酸化剤、崩壊剤、結合剤、増粘剤、緩衝剤、甘味付与剤、フレーバー付与剤、パーフューム剤などがあげられる。錠剤およびピル剤はさらにエンテリックコーティングされて製造されることもできる。経口投与用の液剤は、医薬として許容されるエマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤などがあげられ、それらは当該分野で普通用いられる

不活性希釈剤、たとえば水を含んでいてもよい。

投与量は、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、薬物の組み合わせ、患者のその時に治療を行っている病状の程度に応じ、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。本発明化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩は、低毒性で安全に使用することができ、その1日の投与量は、患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路などによって異なるが、たとえば非経口的には皮下、静脈内、筋肉内または直腸内に、約0.01～50mg/人/日、好ましくは0.01～20mg/人/日投与され、また経口的には約0.01～150mg/人/日、好ましくは0.1～100mg/人/日投与されることが望ましい。

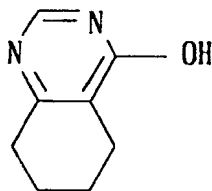
以下、本発明を原料合成例、実施例、製剤処方例および実験例により詳細に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

#### 原料合成例 1



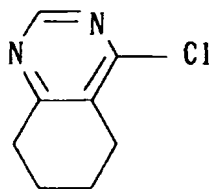
2-シアノシクロヘキサノン 8.0g をホルムアミド 100ml 中に溶解し、160℃で加熱した。反応液を室温まで冷却し、飽和炭酸カリウム水溶液中に注ぎ、クロロホルムで3回抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧留去した。析出した結晶を濾取しイソプロピルアルコールで洗浄し、4-アミノ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン 5.1g を得た。融点 216-220℃

## 原料合成例 2



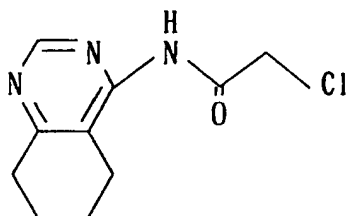
4-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン 10 g を 35% 塩酸 200 ml に溶解し、24 時間加熱還流した。次いで、反応液に炭酸カリウムを加えてアルカリ性とし、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧留去した。析出した結晶を濾取し、イソプロピルエーテルで洗浄し、4-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン 8.5 g を得た。融点 164-165℃

## 原料合成例 3



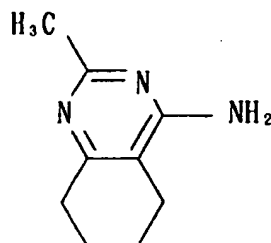
4-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン 8.0 g をオキシ塩化リン 50 ml に溶解し、3 時間加熱還流した。次いで、反応液を氷水中にあげ、炭酸カリウムを加えてアルカリ性とし、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧留去した。析出した結晶を濾取し、イソプロピルエーテルで洗浄し、4-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン 6.6 g を得た。融点 78-80℃

## 原料合成例 4



4-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン7. 0 gをクロロホルム100 mlと炭酸カリウム水溶液100 mlの二相系溶媒に溶解し、氷冷下、激しく攪拌しながらクロロアセチルクロライド3. 2 mlを滴下した。次いで有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し溶媒を減圧留去した。生じた結晶を濾取し、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミド8. 2 gを得た。融点220℃

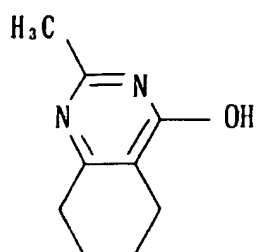
#### 原料合成例 5



ナトリウムメトキシドのメタノール溶液にアセトアミジン塩酸塩を加える。析出した塩を濾去後、濾液に2-シアノシクロヘキサノンを加え、室温から溶媒の還流温度で反応させる。次いで溶媒を減圧濾去し、炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し溶媒を減圧留去する。生じた結晶を濾取し、4-アミノ-2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

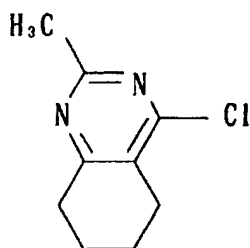
#### 原料合成例 6





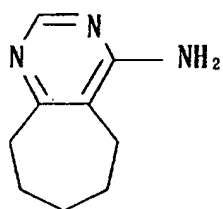
4-アミノ-2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを原料として、原料合成例 2 と同様に反応させて 4-ヒドロキシ-2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

#### 原料合成例 7



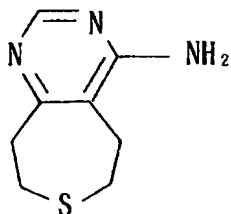
4-ヒドロキシ-2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを原料として、原料合成例 3 と同様に反応させて 4-クロロ-2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

#### 原料合成例 8



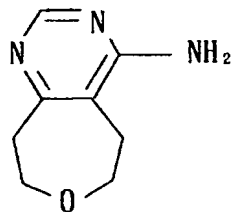
2-シアノシクロヘプタノン为原料として、原料合成例1と同様に反応させて4-アミノ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタピリミジンを得る。

原料合成例9



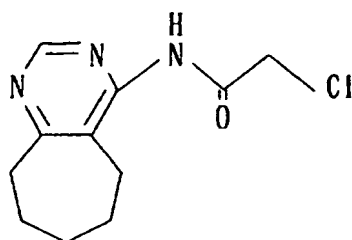
4-シアノチエピン-5-オン为原料として、原料合成例1と同様に反応させて4-アミノ-5, 6, 8, 9-テトラヒドロチエピノ〔4, 5-d〕ピリミジンを得る。

原料合成例10



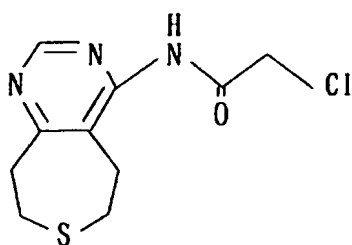
4-シアノオキセピン-5-オン为原料として、原料合成例1と同様に反応させて4-アミノ-5, 6, 8, 9-テトラヒドロオキセピノ〔4, 5-d〕ピリミジンを得る。

## 原料合成例 1 1



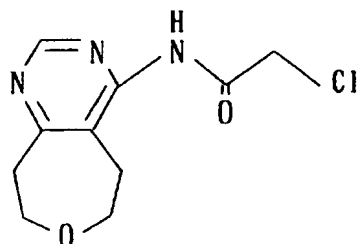
4-アミノ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタピリミジン为原料として、原料合成例 4 と同様に反応させてN-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタピリミジン-4-イル)-2-クロロアセトアミドを得る。

## 原料合成例 1 2



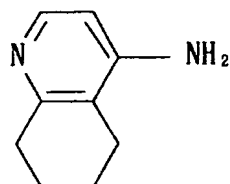
4-アミノ-5, 6, 8, 9-テトラヒドロチエピノ〔4, 5-d〕ピリミジン为原料として、原料合成例 4 と同様に反応させてN-(5, 6, 8, 9-テトラヒドロチエピノ〔4, 5-d〕ピリミジン-4-イル)-2-クロロアセトアミドを得る。

## 原料合成例 1 3



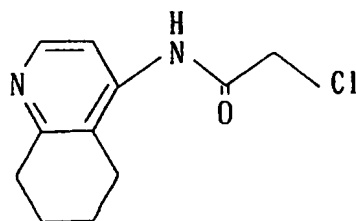
4-アミノ-5, 6, 8, 9-テトラヒドロオキセピノ〔4, 5-d〕ピリミジンを原料として、原料合成例 4 と同様に反応させてN-(5, 6, 8, 9-テトラヒドロオキセピノ〔4, 5-d〕ピリミジン-4-イル)-2-クロロアセトアミドを得る。

## 原料合成例 1 4



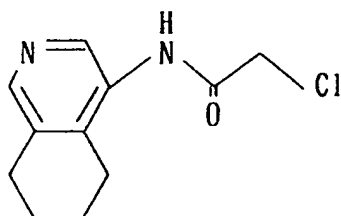
4-アミノキノリンを酢酸に溶解し、酸化白金を加え、水素添加する。次い反応液を濾過し、濾液に炭酸カリウムを加え、クロロホルムで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し溶媒を減圧留去する。生じた結晶を濾取し、4-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンを得る。

## 原料合成例 1 5



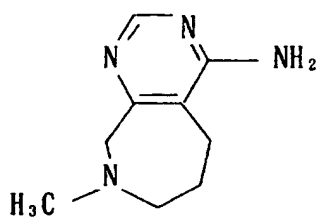
4-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンを原料として、原料合成例 4 と同様に反応させてN-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル)-2-クロロアセトアミドを得る。

原料合成例 1 6



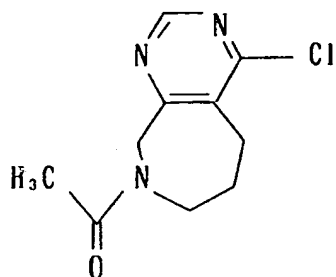
4-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリンを原料として、原料合成例 4 と同様に反応させてN-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-4-イル)-2-クロロアセトアミドを得る。

原料合成例 1 7



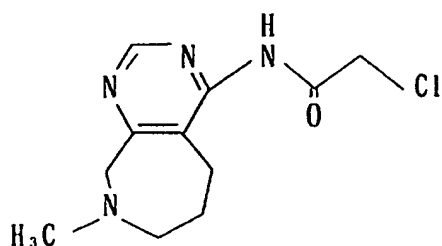
N-メチル-1-アザ-4-シアノシクロヘプタン-3-オンを原料として原料合成例 1 と同様に反応させることにより4-アミノ-8-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-アゼピノ(3, 4-d)ピリミジンを得る。

## 原料合成例 18



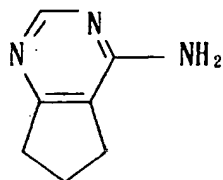
N-アセチル-1-アザ-4-シアノシクロヘプタン-3-オンを原料として原料合成例1と同様に反応させることにより8-アセチル-4-アミノ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-アゼピノ〔3,4-d〕ピリミジンを得る。さらに原料合成例2と同様に反応させることにより8-アセチル-4-ヒドロキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-アゼピノ〔3,4-d〕ピリミジンを得る。この化合物を原料として原料合成例3と同様に反応させることにより、8-アセチル-4-クロロ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-アゼピノ〔3,4-d〕ピリミジンを得る。

## 原料合成例 19



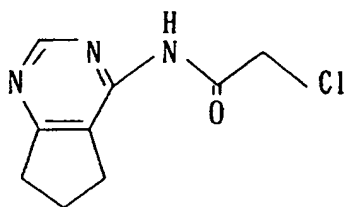
4-アミノ-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-アゼピノ〔3,4-d〕ピリミジンを原料として原料合成例4と同様に反応させることにより、N-(8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-アゼピノ〔3,4-d〕ピリミジン-4-イル)-2-クロロアセトアミドを得る。

## 原料合成例 20



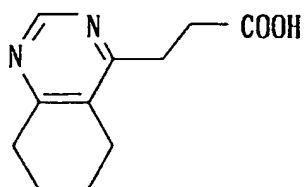
2-シアノシクロペンタノン为原料として原料合成例1と同様に反応させることにより4-アミノ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタピリミジンを得る。

## 原料合成例 21



4-アミノ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタピリミジン为原料として、原料合成例4と同様に反応させることにより、N-(6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタピリミジン-4-イル)-2-クロロアセトアミドを得る。

## 原料合成例 22

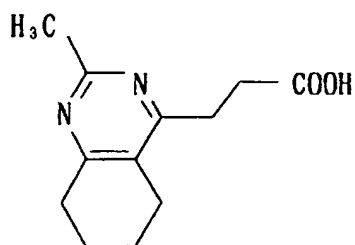


ホルムアミジン塩酸塩 4.2 g と 2-(3-カルボキシ-1-プロピオニル)シ

クロヘキサノン 10.4 g を n-ブタノール 200 ml に溶解させ、5 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム：メタノール＝30：1 流出分を濃縮し、得られた残渣にイソプロピルエーテルを加えて析出した結晶を濾取し、3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)プロピオン酸 3.3 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.84-1.91 (4H, m), 2.70 (2H, bs), 2.87-2.92 (4H, m), 3.00-3.05 (2H, m), 8.85 (1H, s)

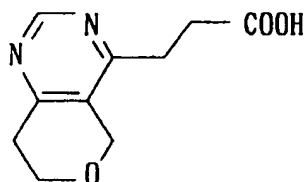
#### 原料合成例 23



アセトアミジン塩酸塩と 2-(3-カルボキシ-1-プロピオニル)シクロヘキサノンから原料合成例 22 と同様にして 3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-メチルキナゾリン-4-イル)プロピオン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.83-1.88 (4H, m), 2.64 (3H, s), 2.60-2.75 (2H, m), 2.82-2.86 (4H, m), 2.96-3.02 (2H, m)

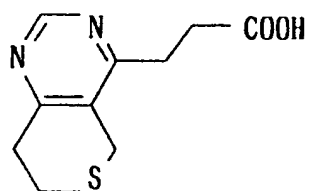
#### 原料合成例 24





ホルムアミジン塩酸塩と 3-(3-カルボキシ-1-プロピオニル)-テトラヒドロ-4H-ピラン-4-オンから原料合成例 22 と同様にして 3-(7, 8-ジヒドロ-5H-ピラノ[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)プロピオン酸を得る。

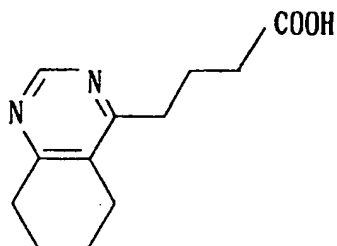
#### 原料合成例 25



ホルムアミジン塩酸塩と 3-(3-カルボキシ-1-プロピオニル)-テトラヒドロ-4H-チオピラン-4-オンから原料合成例 22 と同様にして 3-(7, 8-ジヒドロ-5H-チオピラノ[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)プロピオン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.64 (2H, t,  $J=6\text{ Hz}$ ), 2.93 (2H, t,  $J=6\text{ Hz}$ ), 3.05 (2H, t,  $J=6\text{ Hz}$ ), 3.20 (2H, t,  $J=6\text{ Hz}$ ), 3.81 (2H, s), 8.88 (1H, s)

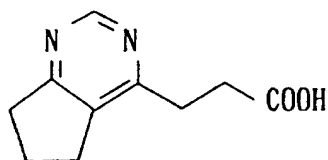
#### 原料合成例 26



ホルムアミジン塩酸塩と 2-(4-カルボキシ-1-ブチリル)シクロヘキサノンから原料合成例 22 と同様にして 3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキ

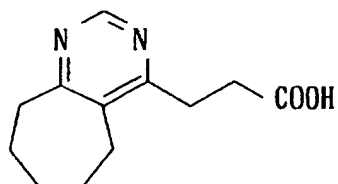
ナゾリン-4-イル) 酪酸を得る。

#### 原料合成例 2 7



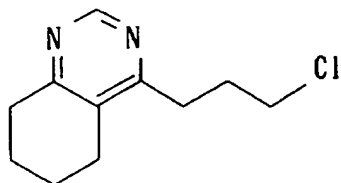
ホルムアミジン塩酸塩と 2-(3-カルボキシ-1-プロピオニル)シクロペ  
ンタノンから原料合成例 2 2 と同様にして 3-(6, 7-ジヒドロ-5H-シク  
ロペンタピリミジン-4-イル)プロピオン酸を得る。

#### 原料合成例 2 8



ホルムアミジン塩酸塩と 2-(3-カルボキシ-1-プロピオニル)シクロヘ  
プタノンから原料合成例 2 2 と同様にして 3-(6, 7, 8, 9-テトラハイド  
ロ-5H-シクロヘプタピリミジン-4-イル)プロピオン酸を得る。

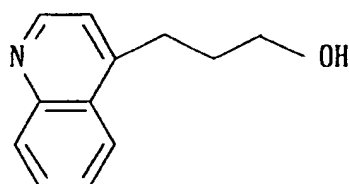
#### 原料合成例 2 9



3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)プロピオン酸

をテトラヒドロフランに溶解させ、氷冷下でボラン ( $\text{BH}_3$ ) のテトラヒドロフラン溶液を加え、その後加熱還流する。反応終了後 10% 塩酸水を加え、更に加熱還流する。その後、反応液に氷冷下で炭酸カリウム水溶液を加え、液性をアルカリ性とし、クロロホルムで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付すことによって 3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル) プロパノールを得る。この化合物をオキシ塩化リンに溶解させ、加熱還流する。反応終了後、反応液を氷水にあげ、炭酸カリウム水溶液を加え、液性をアルカリ性とし、クロロホルムで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付すことによって 4-(3-クロロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

#### 原料合成例 30

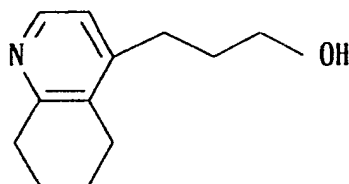


4-メチルキノリン 1 g をテトラヒドロフラン 30 ml に溶解し、窒素雰囲気下、 $-78^{\circ}\text{C}$  でリチウムジイソプロピルアミドのヘキサン溶液 (1.5 M) 4.7 ml を滴下した。そのまま 30 分間攪拌した後、2-(2-ブロモエトキシ) テトラヒドロピラン 1.5 g のテトラヒドロフラン溶液 10 ml を滴下した。そのまま 2 時間攪拌し、更に氷冷下で 1 時間攪拌した。反応終了後、反応液に炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で留去した。得られた残渣を酢酸 20 ml と水 10 ml の混合液に溶解し、 $40^{\circ}\text{C}$  で 2 時間加熱攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧で留去し、得られた残渣に炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 3 回抽

出し、飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム：メタノール＝30：1流出分を濃縮することで3-（キノリン-4-イル）プロパノール0.6gを得た。

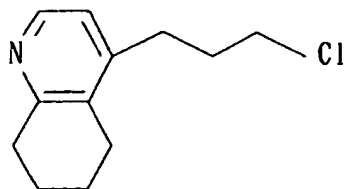
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.96–2.19 (3H, m), 3.20 (2H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 3.78 (2H, t,  $J=6\text{ Hz}$ ), 7.26 (1H, d,  $J=4\text{ Hz}$ ), 7.51–7.61 (1H, m), 7.68–7.76 (1H, m), 8.03–8.16 (1H, m), 8.79 (1H, d,  $J=5\text{ Hz}$ )

原料合成例 31



酸化白金60mgをトリフルオロ酢酸3mlに懸濁させ、水素気流下、室温で1時間水添した。反応液に3-（キノリン-4-イル）プロパノール290mgのトリフルオロ酢酸溶液6mlを加え、室温で4時間激しく攪拌した。反応終了後、酸化白金を濾去し、1M苛性ソーダ水を加え、液性をアルカリ性とした。酢酸エチルで3回抽出し、飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル：メタノール＝50：1流出分を濃縮することで3-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル）プロパノール170mgを得た。  
融点58–60℃

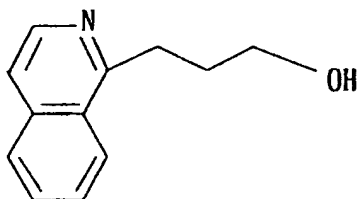
## 原料合成例 3 2



3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル) プロパノール 160 mg をクロロホルム 1 ml に溶解させ、氷冷下、塩化チオニル 0.5 ml を滴下した。その後室温で 3 時間攪拌し、炭酸カリウム水溶液中に注いだ。反応液を酢酸エチルで 2 回抽出し、飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で留去し、4-(3-クロロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン 140 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.77-1.95 (4H, m), 1.97-2.12 (2H, m), 2.64-2.79 (4H, m), 2.88-3.02 (2H, m), 3.58 (2H, t,  $J=6\text{ Hz}$ ), 6.91 (1H, d,  $J=5\text{ Hz}$ ), 8.27 (1H, d,  $J=5\text{ Hz}$ )

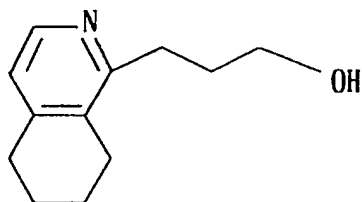
## 原料合成例 3 3



ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.) 第 31 巻、248 頁 (1966 年) 記載の方法に従って得られる 1-メチルイソキノリンを用いて、原料合成例 30 と同様の操作で 3-(イソキノリン-1-イル) プロパノールを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.17 (2H, q,  $J=6\text{ Hz}$ ), 3.51 (2H, t,  $J=6\text{ Hz}$ ), 3.75 (2H, t,  $J=6\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, d,  $J=5\text{ Hz}$ ), 7.57–7.71 (2H, m), 7.82 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 8.19 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 8.39 (1H, d,  $J=5\text{ Hz}$ )

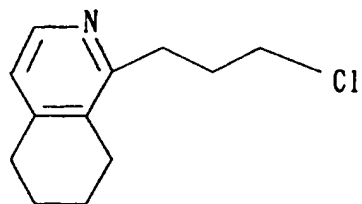
#### 原料合成例 3 4



3-(イソキノリン-1-イル)プロパノールを用いて、原料合成例 3 1 と同様の操作で 3-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロイソキノリン-1-イル)プロパノールを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.72–1.89 (4H, m), 1.94–2.06 (2H, m), 2.65–2.76 (4H, m), 2.91 (2H, t,  $J=6\text{ Hz}$ ), 3.70 (2H, t,  $J=4\text{ Hz}$ ), 6.84 (1H, d,  $J=5\text{ Hz}$ ), 8.15 (1H, d,  $J=5\text{ Hz}$ )

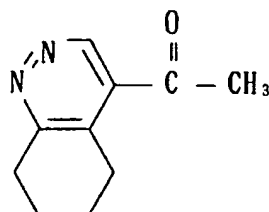
#### 原料合成例 3 5



3-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロイソキノリン-1-イル)プロパノール

ルを用いて、原料合成例 3 2 と同様の操作で 1 - (3 - クロロプロピル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイソキノリンを得る。

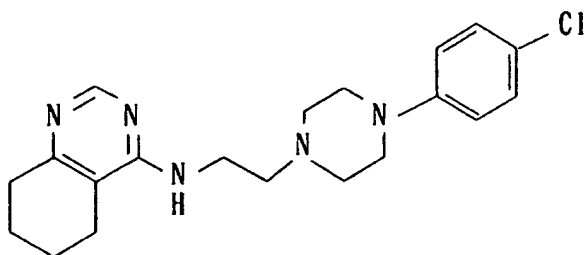
#### 原料合成例 3 6



シクロヘキサン-1, 2-ジオンとシアノ酢酸ヒドラジドをエタノール中に溶解させ、酢酸カリウムを加えて加熱環流する。反応終了後、溶媒を減圧で留去し、得られた残渣に炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付すことで4-シアノ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリンを得る。この化合物を二塩化エチレンに溶解させ、オキシ塩化リンを加えて加熱環流する。反応終了後、溶媒を減圧で留去し、得られた残渣に炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付すことで3-クロロ-4-シアノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリンを得る。この化合物をテトラヒドロフランに溶解させ、-78℃でヨウ化メチルマグネシウムのテトラヒドロフラン溶液を滴下する。その後、室温まで上昇させ、更に攪拌する。反応終了後、反応液に炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付すことで4-アセチル-3-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリンを得る。この化合物を酢酸に溶解させ、10%パラジウム炭素を加えて50気圧で水素を添加する。反応終了後、10%パラジウム炭素を濾去し、酢酸を減圧で留去する。得られた残渣に炭

酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付すことで4-アセチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンを得る。

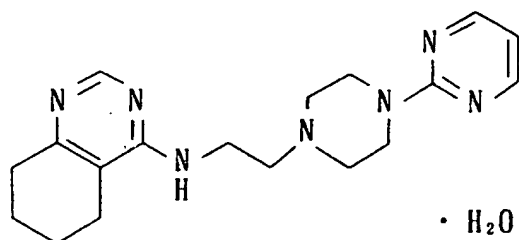
#### 実施例 1



N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル)-2-クロロアセトアミド 3.4 g と N-(4-クロロフェニル)ピペラジン塩酸塩 3.5 g をジメチルホルムアミド 30 ml に溶解し、炭酸カリウム 4 g とヨウ化カリウム 1 g を加え室温で 24 時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣に水を加えクロロホルムで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、さらに溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル)-2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド 2.6 g を得た。この化合物 2.6 g をリチウムアルミニウムヒドライド 1.3 g のテトラヒドロフラン懸濁液 50 ml に 0℃ で加えた。室温で 30 分間攪拌後、0℃ に冷却し、反応液に酢酸エチルを滴下し、さらに水を滴下した。生じた水酸化アルミニウムをセライト濾過し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をイソプロピルアルコールで再結晶することにより、4-((2-((4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン 1.7 g を得た。融点 121-123℃



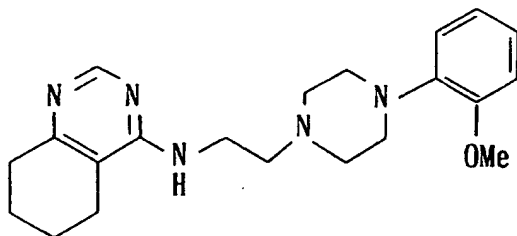
## 実施例 2



N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミド 1.0 g と N-(2-ピリミジニル) ピペラジン 0.8 g とを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(2-ピリミジニル) ピペラジン-1-イル) アセトアミド 1.1 g を得た。さらにこの化合物を実施例 1 と同様の操作で反応させ、4-(2-(4-(2-ピリミジニル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン・1 水和物 0.5 g を得た。

融点  $88-90^{\circ}\text{C}$

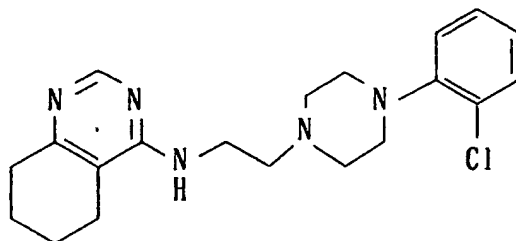
## 実施例 3



N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミド 1.0 g と N-(2-メトキシフェニル) ピペラジン 0.9 g とを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(2-メトキシフェニル) ピペラジン-1-イル) アセトアミド 1.0 g を得た。さらにこの化合物を実施例 1 と同様の操作で

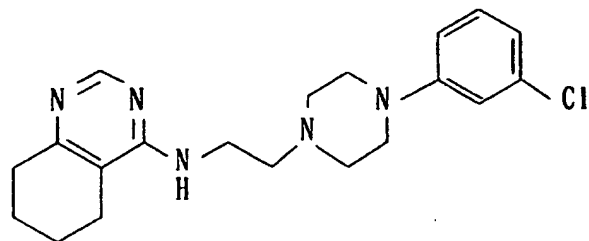
反応させ、4-((2-(4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン0.4 gを得た。融点120-121℃

#### 実施例 4



N-(5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミド1.0 gとN-(2-クロロフェニル)ピペラジン1.0 gとを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド1.2 gを得た。さらにこの化合物を実施例1と同様の操作で反応させ、4-((2-(4-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン0.6 gを得た。融点114-116℃

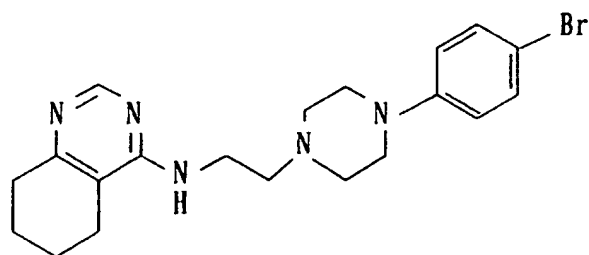
#### 実施例 5



N-(5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミド1.0 gとN-(3-クロロフェニル)ピペラジン1.0 gとを实

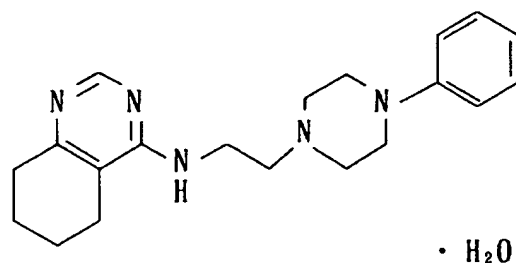
施例 1 と同様の操作で反応させ、N-（5，6，7，8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル）-2-（4-（3-クロロフェニル）ピペラジン-1-イル）アセトアミド 1.0 g を得た。さらにこの化合物を実施例 1 と同様の操作で反応させ、4-（（2-（4-（3-クロロフェニル）ピペラジン-1-イル）エチル）アミノ）-5，6，7，8-テトラヒドロキナゾリン 0.3 g を得た。融点 97-99℃

#### 実施例 6



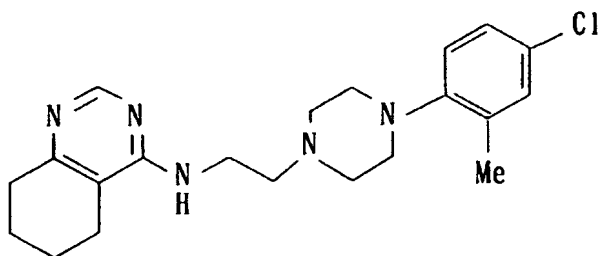
N-（5，6，7，8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル）-2-クロロアセトアミドとN-（4-ブロモフェニル）ピペラジンとを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N-（5，6，7，8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル）-2-（4-（4-ブロモフェニル）ピペラジン-1-イル）アセトアミドを得る。さらにこの化合物を実施例 1 と同様の操作で反応させることによって、4-（（2-（4-（4-ブロモフェニル）ピペラジン-1-イル）エチル）アミノ）-5，6，7，8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

#### 実施例 7



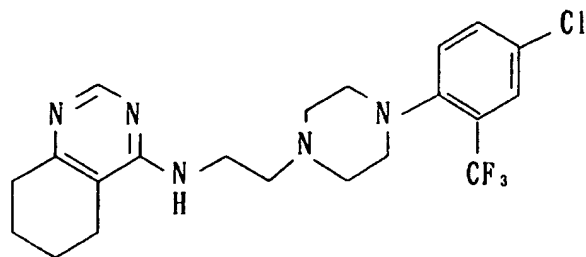
N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミド 1.0 g と N-フェニルピペラジン 0.7 g とを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-フェニルピペラジン-1-イル)アセトアミド 1.0 g を得た。さらにこの化合物を実施例 1 と同様の操作で反応させ、4-((2-(4-フェニルピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン・1水和物 0.2 g を得た。融点 88-90℃

#### 実施例 8



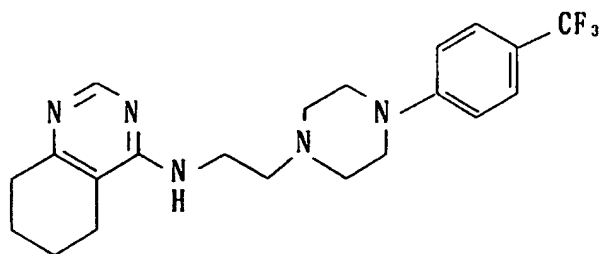
N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミドと N-(4-クロロ-2-メチルフェニル)ピペラジンとを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(4-クロロ-2-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)アセトアミドを得る。さらにこの化合物を実施例 1 と同様の操作で反応させることによって、4-((2-(4-(4-クロロ-2-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

## 実施例 9



N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミドとN-(4-クロロ-2-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジンとを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(4-クロロ-2-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-イル)アセトアミドを得る。さらにこの化合物を実施例1と同様の操作で反応させることによって、4-(2-(4-(4-クロロ-2-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

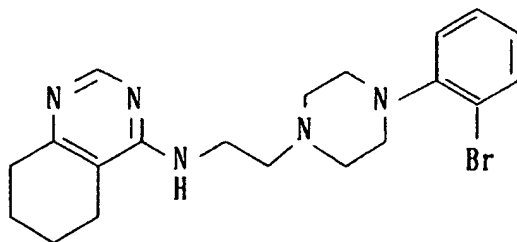
## 実施例 10



N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミドとN-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジンとを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-イル)アセトアミドを得る。さらにこの化合物を実施例1と同様の操作で反応

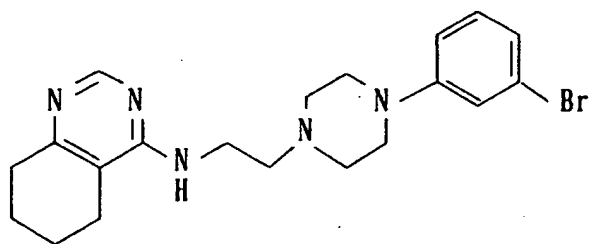
させることによって、4-((2-(4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

#### 実施例 11



N-(5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミドとN-(2-ブロモフェニル)ピペラジンとを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(2-ブロモフェニル)ピペラジン-1-イル)アセトアミドを得る。さらにこの化合物を実施例1と同様の操作で反応させることによって、4-((2-(4-(2-ブロモフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

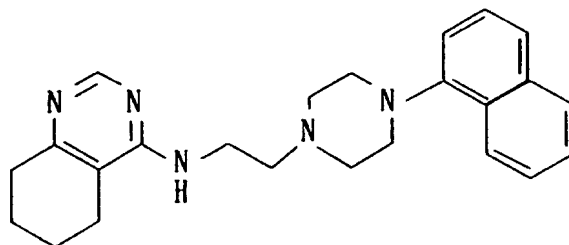
#### 実施例 12



N-(5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミドとN-(3-ブロモフェニル)ピペラジンとを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)

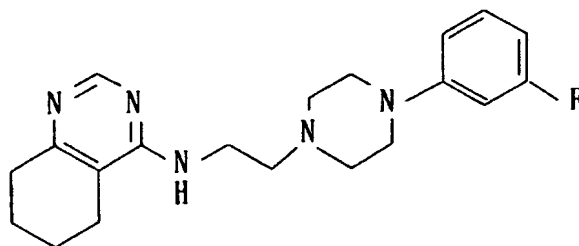
－2－（4－（3－ブロモフェニル）ピペラジン－1－イル）アセトアミドを得る。さらにこの化合物を実施例1と同様の操作で反応させることによって、4－（（2－（4－（3－ブロモフェニル）ピペラジン－1－イル）エチル）アミノ）－5，6，7，8－テトラヒドロキナゾリンを得る。

### 実施例13



N－（5，6，7，8－テトラヒドロキナゾリン－4－イル）－2－クロロアセトアミド1.0 gとN－（1－ナフチル）ピペラジン1.0 gとを実施例1と同様の操作で反応させ、N－（5，6，7，8－テトラヒドロキナゾリン－4－イル）－2－（4－（1－ナフチル）ピペラジン－1－イル）アセトアミド1.2 gを得た。さらにこの化合物を実施例1と同様の操作で反応させ、4－（（2－（4－（1－ナフチル）ピペラジン－1－イル）エチル）アミノ）－5，6，7，8－テトラヒドロキナゾリン0.4 gを得た。融点150－152℃

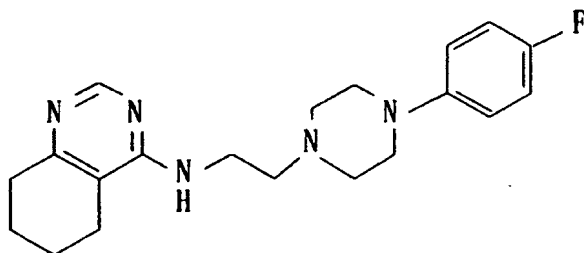
### 実施例14



N－（5，6，7，8－テトラヒドロキナゾリン－4－イル）－2－クロロアセトアミドとN－（3－フルオロフェニル）ピペラジンとを実施例1と同様の

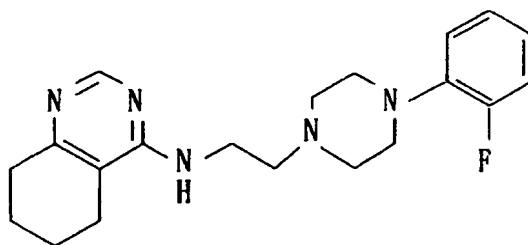
操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)アセトアミドを得る。さらにこの化合物を実施例1と同様の操作で反応させることによって、4-((2-(4-(3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

#### 実施例15



N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミド2.0 gとN-(4-フルオロフェニル)ピペラジン1.9 gとを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド2.0 gを得た。さらにこの化合物1.7 gを実施例1と同様の操作で反応させることによって、4-((2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン1.5 gを得た。融点114-115℃

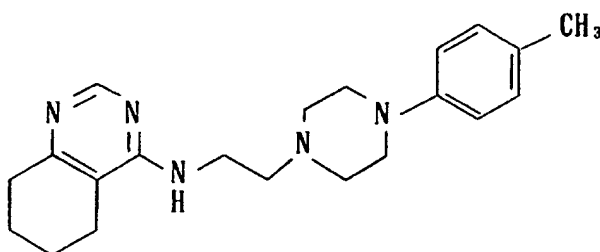
#### 実施例16





N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミドとN-(2-フルオロフェニル)ピペラジンとを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)アセトアミドを得る。さらにこの化合物を実施例1と同様の操作で反応させることによって、4-((2-(4-(2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

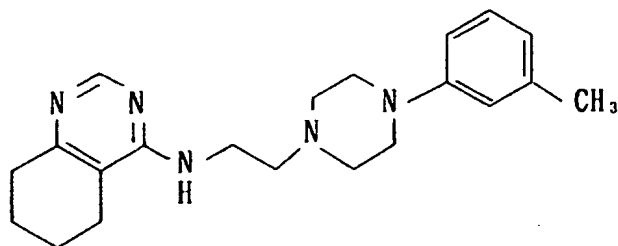
#### 実施例17



N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミド1.0 gとN-(4-トルイル)ピペラジン0.8 gとを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(4-トルイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド1.3 gを得た。さらにこの化合物を実施例1と同様の操作で反応させ、4-((2-(4-(4-トルイル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン0.4 gを得た。

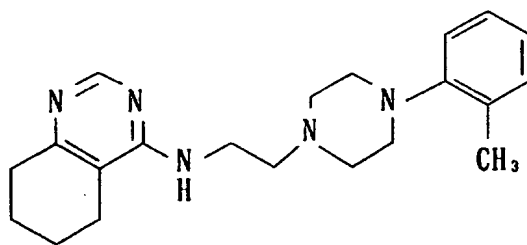
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CF}_3\text{COOH}$ )  $\delta$ : 1.94-2.12 (4H, m), 2.47 (3H, s), 2.50-2.59 (2H, m), 2.85-2.96 (2H, m), 3.88-3.98 (2H, m), 4.06-4.91 (10H, m), 7.45-7.52 (4H, m), 8.66 (1H, s)

## 実施例 18



N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミドとN-(3-メチルフェニル)ピペラジンとを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(3-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)アセトアミドを得る。さらにこの化合物を実施例1と同様の操作で反応させることによって、4-(2-(4-(3-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリンを得る。

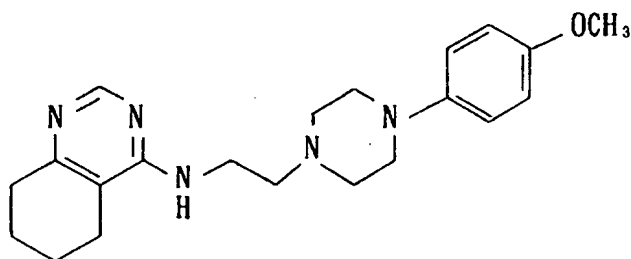
## 実施例 19



N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミドとN-(2-メチルフェニル)ピペラジンとを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(2-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)アセトアミドを得る。さらにこの化合物を実施例1と同様の操作で反応させることによって、4-(2-(4-(2-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ-

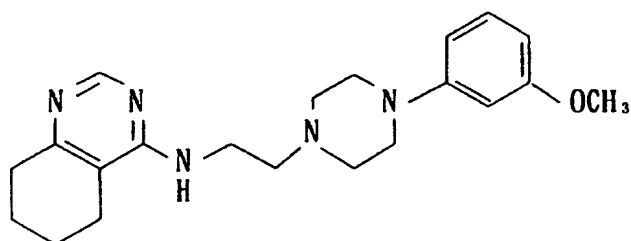
－ 5, 6, 7, 8－テトラヒドロキナゾリンを得る。

## 実施例 20



N－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロキナゾリン－4－イル)－2－クロロアセトアミド 1.0 g と N－(4－メトキシフェニル) ピペラジン 0.9 g とを 実施例 1 と同様の操作で反応させ、N－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロキナゾリン－4－イル)－2－(4－(4－メトキシフェニル) ピペラジン－1－イル) アセトアミド 0.9 g を得た。さらにこの化合物 0.9 g を 実施例 1 と同様の操作で反応させることによって、4－((2－(4－(4－メトキシフェニル) ピペラジン－1－イル) エチル) アミノ)－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキナゾリン 0.4 g を得た。融点 112－113℃

## 実施例 21

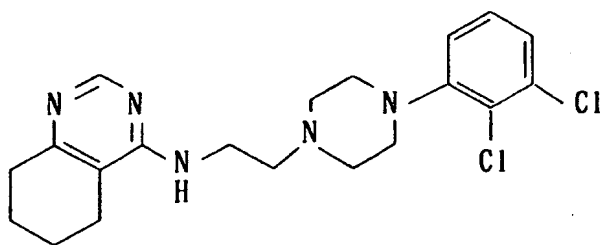


N－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロキナゾリン－4－イル)－2－クロロアセトアミド 1.0 g と N－(3－メトキシフェニル) ピペラジン 0.8 g とを 実施例 1 と同様の操作で反応させ、N－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロキナゾリン－4－イル)－2－(4－(3－メトキシフェニル) ピペラジン－1－イ

ル) アセトアミド 0.9 g を得た。さらにこの化合物を実施例 1 と同様の操作で反応させ、4 - ( (2 - (4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) アミノ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキナゾリン 0.2 g を得た。

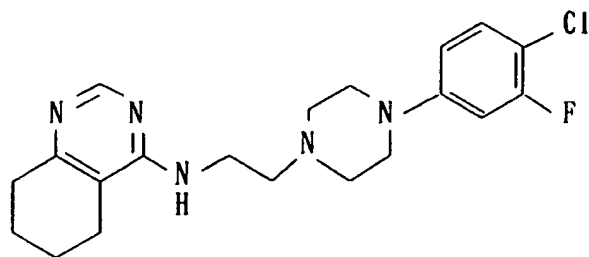
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CF}_3\text{COOH}$ )  $\delta$ : 1.96 - 2.10 (4H, m), 2.49 - 2.59 (2H, m), 2.86 - 2.95 (2H, m), 3.88 - 3.98 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.08 - 4.61 (10H, m), 7.22 - 7.28 (1H, m), 7.59 - 7.63 (2H, m), 8.66 (1H, s)

## 実施例 22



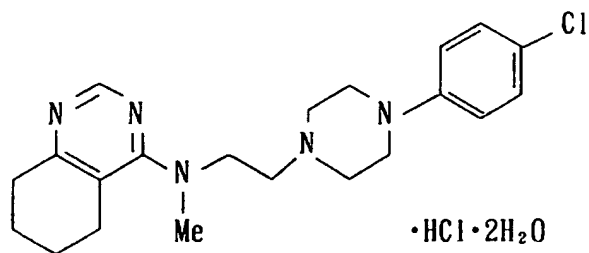
N - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキナゾリン - 4 - イル) - 2 - クロロアセトアミドと N - (2, 3 - ジクロロフェニル) ピペラジンとを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキナゾリン - 4 - イル) - 2 - (4 - (2, 3 - ジクロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) アセトアミドを得る。さらにこの化合物を実施例 1 と同様の操作で反応させることによって、4 - ( (2 - (4 - (2, 3 - ジクロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) アミノ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキナゾリンを得る。

## 実施例 2 3



N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミドとN-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペラジンとを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)アセトアミドを得る。さらにこの化合物を実施例1と同様の操作で反応させることによって、4-((2-(4-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

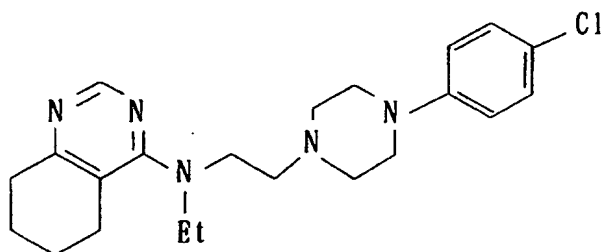
## 実施例 2 4



4-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン 200 mg と N-メチル-2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミン 120 mg をジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、炭酸カリウム 4 g とヨウ化カリウム 1 g を加え、室温で 24 時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、

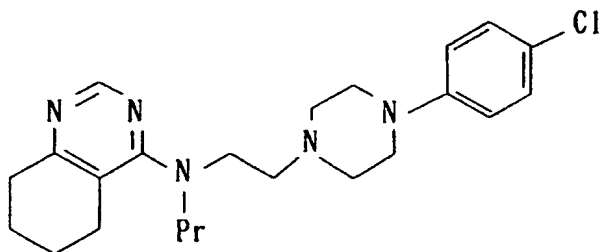
濾過し、さらに溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、油状物質を得た。これをアセトン 5 ml に溶解し、塩酸-イソプロピルアルコール溶液を加えた。析出した結晶を濾取し、4-(N-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-メチルアミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン・塩酸塩・2水和物 70 mg を得た。融点 163-165°C

#### 実施例 2 5



4-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンとN-エチル-2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミンとを実施例 2 4 と同様の操作で反応させることによって、4-(N-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-エチルアミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

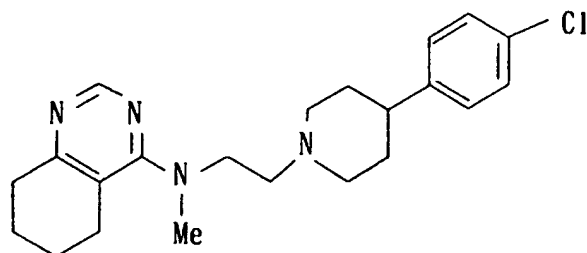
#### 実施例 2 6



4-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンとN-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)プロピルアミンとを

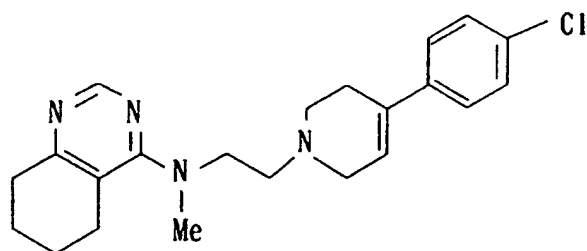
施例 24 と同様の操作で反応させることによって、4 - (N - (2 - (4 - (4 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - N - プロピルアミノ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキナゾリンを得る。

#### 実施例 27



4 - クロロ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキナゾリンと N - メチル - 2 - (4 - (4 - クロロフェニル) ピペリジン - 1 - イル) エチルアミンとを施例 24 と同様の操作で反応させることによって、4 - (N - (2 - (4 - (4 - クロロフェニル) ピペリジン - 1 - イル) エチル) - N - メチルアミノ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキナゾリンを得る。

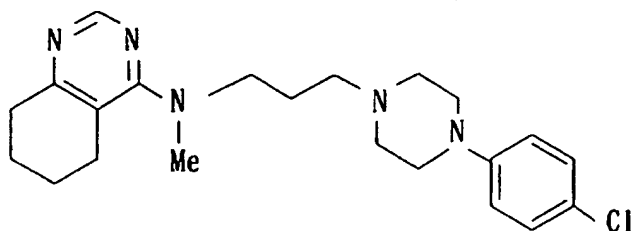
#### 実施例 28



4 - クロロ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキナゾリンと N - メチル - 2 - (4 - (4 - クロロフェニル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - イル) エチルアミンとを施例 24 と同様の操作で反応させることによって、4 - (N - (2 - (4 - (4 - クロロフェニル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - イル) エチル) - N - メチルアミノ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキ

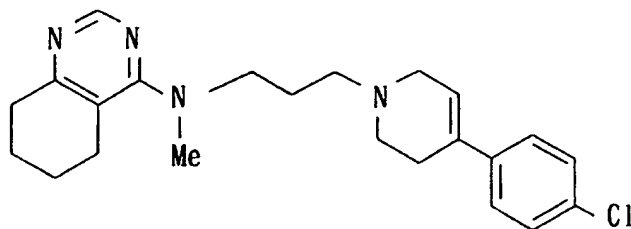
ナゾリンを得る。

## 実施例 29



4-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンとN-メチル-3-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)プロピルアミンとを実施例24と同様の操作で反応させることによって、4-(N-(3-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)プロピル)-N-メチルアミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

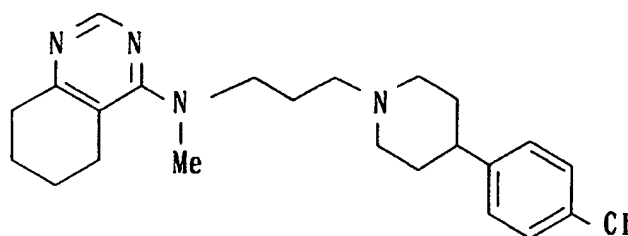
## 実施例 30



4-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンとN-メチル-3-(4-(4-クロロフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)プロピルアミンとを実施例24と同様の操作で反応させることによって、4-(N-(3-(4-(4-クロロフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)プロピル)-N-メチルアミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

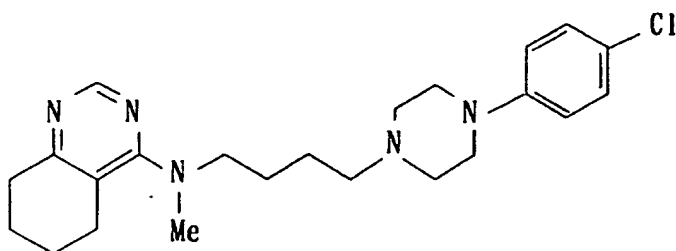


## 実施例 3 1



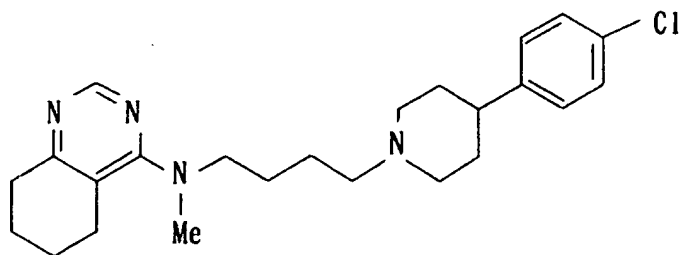
4-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンとN-メチル-3-(4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル)プロピルアミンとを実施例 2 4 と同様の操作で反応させることによって、4-(N-(3-(4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル)プロピル)-N-メチルアミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

## 実施例 3 2



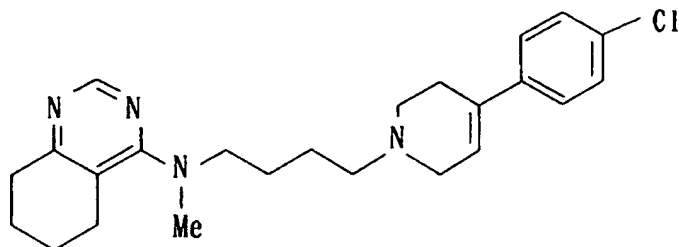
4-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンとN-メチル-4-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミンとを実施例 2 4 と同様の操作で反応させることによって、4-(N-(4-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチル)-N-メチルアミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

## 実施例 3 3



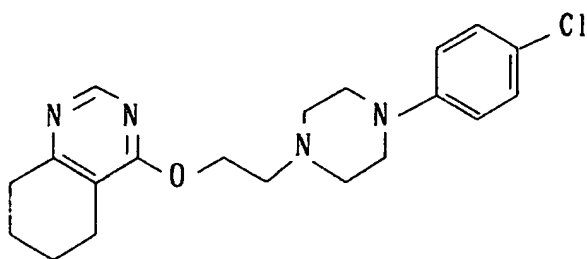
4-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンとN-メチル-4-(4-(4-クロロフェニル) ピペリジン-1-イル) ブチルアミンとを実施例 2 4 と同様の操作で反応させることによって、4-(N-(4-(4-(4-クロロフェニル) ピペリジン-1-イル) ブチル)-N-メチルアミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

## 実施例 3 4



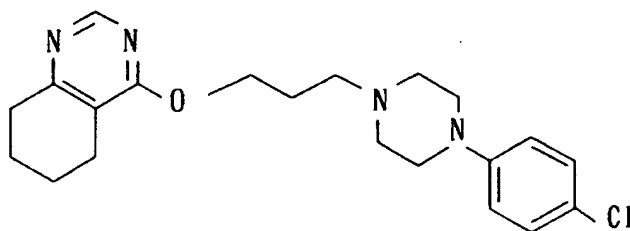
4-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンとN-メチル-4-(4-(4-(4-クロロフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2 H-ピリジン-1-イル) ブチルアミンとを実施例 2 4 と同様の操作で反応させることによって、4-(N-(4-(4-(4-クロロフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2 H-ピリジン-1-イル) ブチル)-N-メチルアミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

## 実施例 3 5



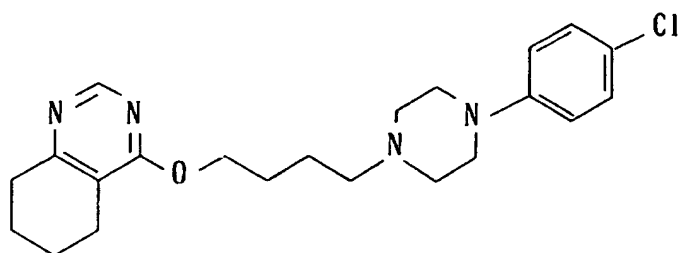
4-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン 300 mg と 1-(4-クロロフェニル)-4-(2-クロロエチル)ピペラジン 520 mg を実施例 24 と同様の操作で反応させることによって、4-((2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)オキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン 400 mg を得た。融点 139-140℃

## 実施例 3 6



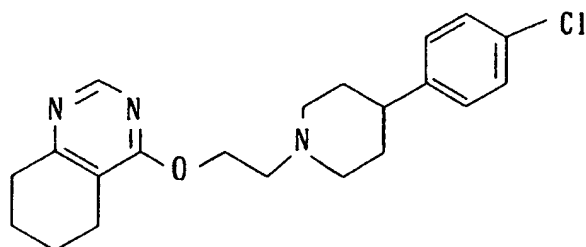
4-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンと 1-(4-クロロフェニル)-4-(3-クロロプロピル)ピペラジンを実施例 24 と同様の操作で反応させることによって、4-((3-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)プロピル)オキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

## 実施例 3 7



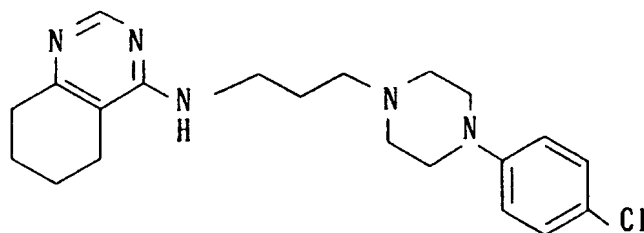
4-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンと1-(4-クロロフェニル)-4-(4-クロロブチル)ピペラジンを実施例24と同様の操作で反応させることによって、4-((4-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチル)オキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

## 実施例 3 8



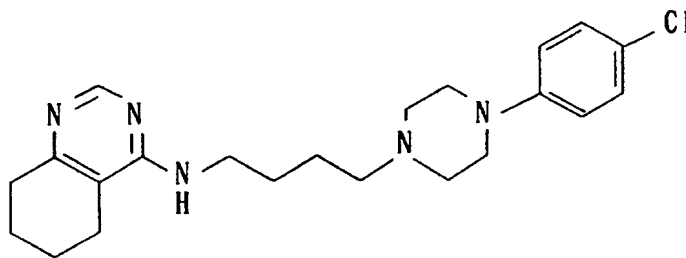
4-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンと1-(2-クロロエチル)-4-(4-クロロフェニル)ピペリジンを実施例24と同様の操作で反応させることによって、4-((2-(4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル)エチル)オキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

## 実施例 39



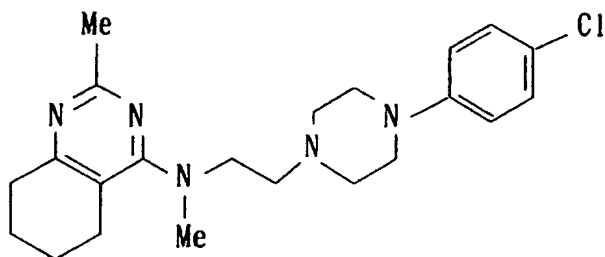
4-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン 340 mg と 3-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)プロピルアミン 500 mg とをジメチルホルムアミド：トルエン＝1：1の10 ml 溶液に溶解し、炭酸カリウム 1 g とヨウ化カリウム 0.5 g を加え 50℃で24時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、さらに溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、4-((3-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)プロピル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン 240 mg を得た。融点 125-127℃

## 実施例 40



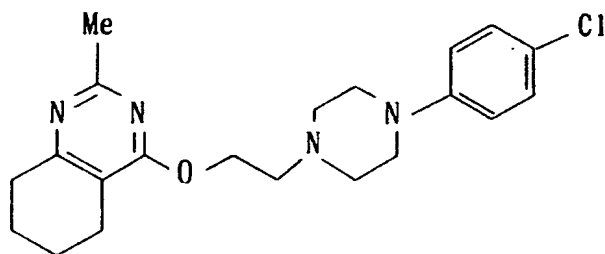
4-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンと 4-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチルアミンとを実施例 39 と同様の操作で反応させることによって、4-((4-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

## 実施例 4 1



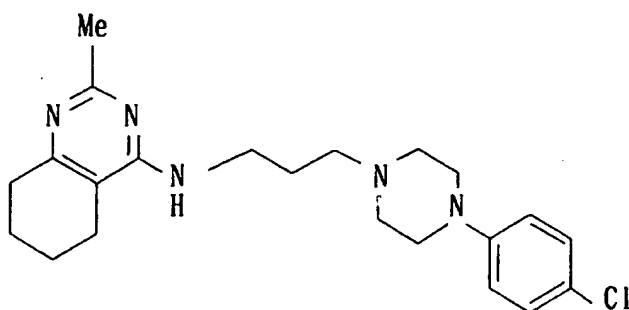
4-クロロ-2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンとN-メチル-2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミンとを実施例 2 4 と同様の操作で反応させることによって、4-(N-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-メチルアミノ)-2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

## 実施例 4 2



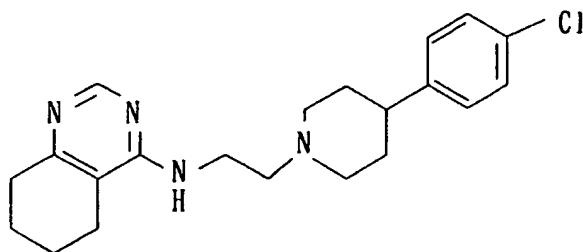
4-ヒドロキシ-2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンと1-(4-クロロフェニル)-4-(2-クロロエチル)ピペラジンを実施例 2 4 と同様の操作で反応させることによって、4-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)オキシ)-2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

## 実施例 4 3



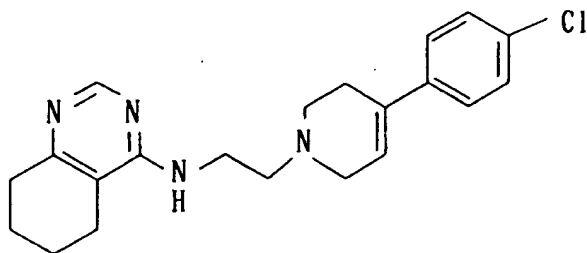
4-クロロ-2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンと3-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)プロピルアミンとを実施例 3 9と同様の操作で反応させることによって、4-((3-((4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)プロピル)アミノ)-2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

## 実施例 4 4



N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミドと4-(4-クロロフェニル)ピペリジンとを実施例 1と同様の操作で反応させることによって、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル)アセトアミドを得る。さらにこの化合物を実施例 1と同様の操作で反応させることによって、4-((2-(4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

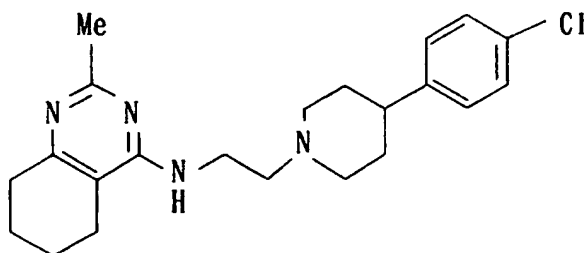
## 実施例 4 5



N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミド 3.4 g と 4-(4-クロロフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2 H-ピリジン 3.0 g とを実施例 1 と同様の操作で反応させることによって、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(4-クロロフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2 H-ピリジン-1-イル)アセトアミド 2.7 g を得た。さらにこの化合物を実施例 1 と同様の操作で反応させることによって、4-( (2-(4-(4-クロロフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2 H-ピリジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン 1.3 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CF}_3\text{COOH}$ )  $\delta$ : 1.94-2.10 (4H, m), 2.47-2.59 (2H, m), 2.82-3.16 (4H, m), 3.52-3.66 (1H, m), 3.70-3.90 (2H, m), 3.91-4.15 (2H, m), 4.30-4.50 (3H, m), 6.06-6.13 (1H, m), 7.30-7.40 (4H, m), 8.65 (1H, s)

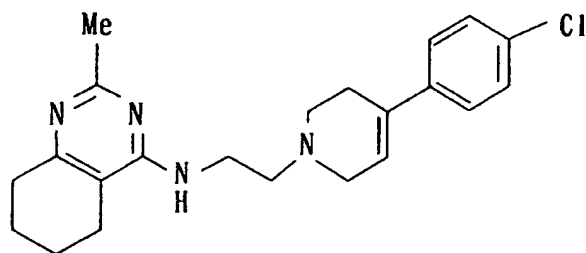
## 実施例 4 6





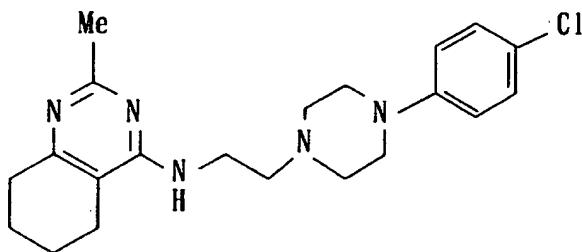
4-クロロ-2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンと2-(4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル)エチルアミンとを実施例24と同様の操作で反応させることによって、4-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

#### 実施例47



4-クロロ-2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンと2-(4-(4-クロロフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)エチルアミンとを実施例24と同様の操作で反応させることによって、4-(2-(4-(4-クロロフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

#### 実施例48

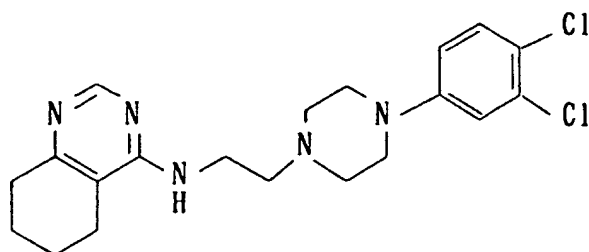


4-クロロ-2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン0.6gと2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミン1.

0 g とを実施例 24 と同様の操作で反応させることによって 4-((2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン 0.4 g を得た。

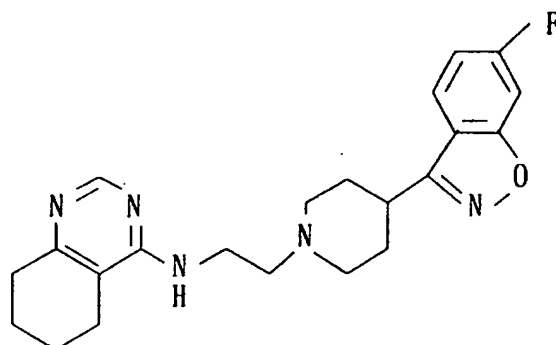
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CF}_3\text{COOH}$ )  $\delta$ : 1.95-2.10 (4H, m), 2.44-2.55 (2H, m), 2.70 (3H, s), 2.78-2.90 (2H, m), 3.88-3.99 (2H, m), 4.11-4.61 (10H, m), 7.57-7.69 (4H, m)

#### 実施例 49



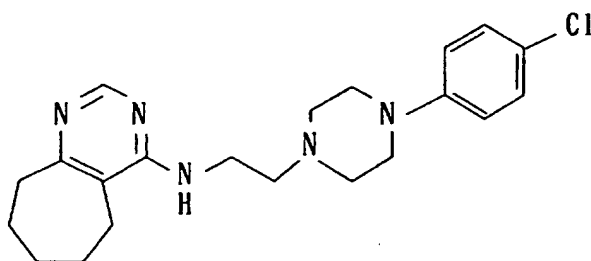
N-(5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミド 1.0 g と N-(3,4-ジクロロフェニル)ピペラジン 1.0 g とを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N-(5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(3,4-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド 1.2 g を得た。さらにこの化合物を実施例 1 と同様の操作で反応させ、4-((2-(4-(3,4-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン 0.6 g を得た。融点 140-141°C

## 実施例 5 0



N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミド 3.0 g と 4-(6-フルオロ-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル) ピペリジン 3.2 g とを 実施例 1 と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(6-フルオロ-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル) アセトアミド 2.0 g を得た。さらにこの化合物 2.0 g を 実施例 1 と同様の操作で反応させることによって、4-( (2-(4-(6-フルオロ-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル) エチル) アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン 1.0 g を得た。融点 106-107℃

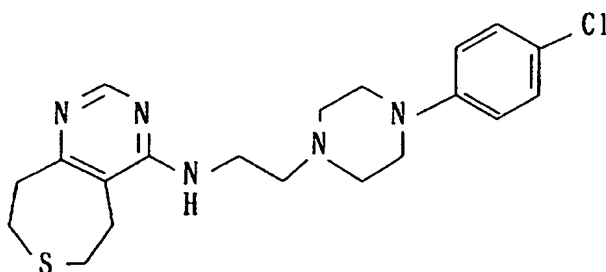
## 実施例 5 1



N-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタピリミジン-4-イル)-2-クロロアセトアミドと N-(4-クロロフェニル) ピペラジン塩酸塩とを 実施例 1 と同様の操作で反応させ、N-(6, 7, 8, 9-テトラハイ

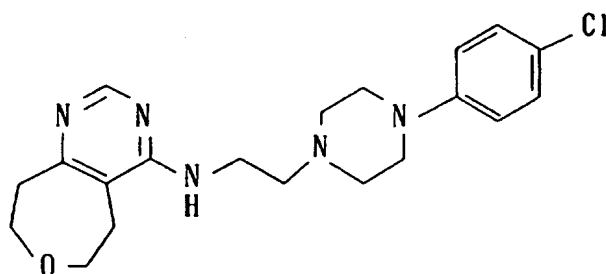
ドロー 5 H-シクロヘプタピリミジン-4-イル)-2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)アセトアミドを得る。さらにこの化合物を実施例 1 と同様の操作で反応させることによって、4-( (2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5 H-シクロヘプタピリミジンを得る。

#### 実施例 5 2



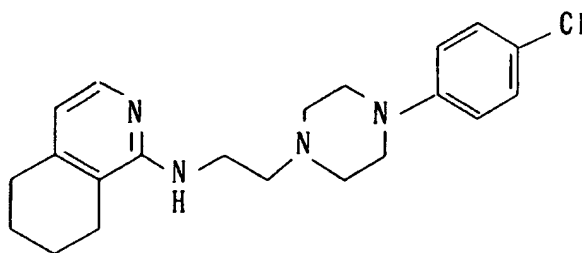
N-(5, 6, 8, 9-テトラヒドロチエピノ〔4, 5-d〕ピリミジン-4-イル)-2-クロロアセトアミドとN-(4-クロロフェニル)ピペラジン塩酸塩とを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 8, 9-テトラヒドロチエピノ〔4, 5-d〕ピリミジン-4-イル)-2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)アセトアミドを得る。さらにこの化合物を実施例 1 と同様の操作で反応させることによって、4-( (2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロチエピノ〔4, 5-d〕ピリミジンを得る。

#### 実施例 5 3



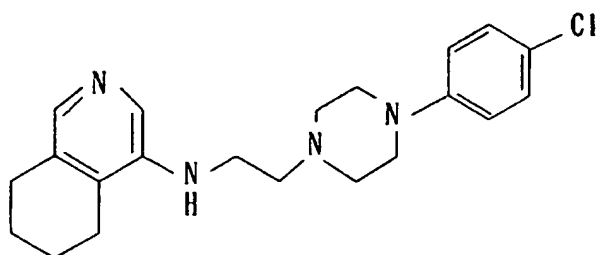
N-(5, 6, 8, 9-テトラヒドロオキセピノ〔4, 5-d〕ピリミジン-4-イル)-2-クロロアセトアミドとN-(4-クロロフェニル)ピペラジン塩酸塩とを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 8, 9-テトラヒドロオキセピノ〔4, 5-d〕ピリミジン-4-イル)-2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)アセトアミドを得る。さらにこの化合物を実施例1と同様の操作で反応させることによって、4-((2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロオキセピノ〔4, 5-d〕ピリミジンを得る。

#### 実施例 5 4



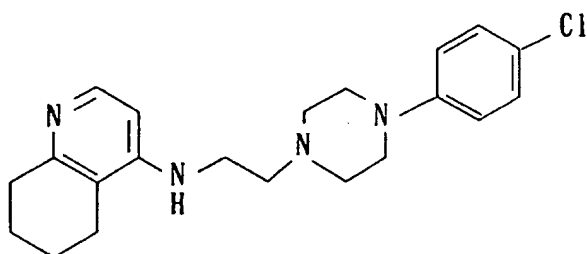
1-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリンと2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミンとを実施例24と同様に反応させることによって、1-((2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリンを得る。

#### 実施例 5 5



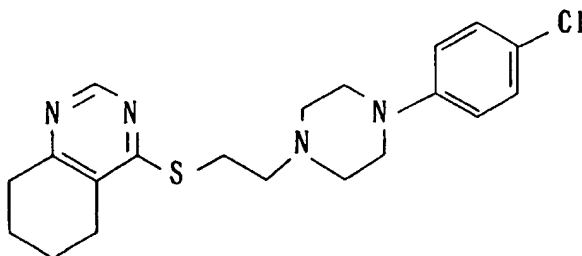
N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロイソキノリン-4-イル)-2-クロロアセトアミドとN-(4-クロロフェニル)ピペラジン塩酸塩とを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロイソキノリン-4-イル)-2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)アセトアミドを得る。さらにこの化合物を実施例1と同様の操作で反応させることによって、4-((2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロイソキノリンを得る。

#### 実施例 5 6



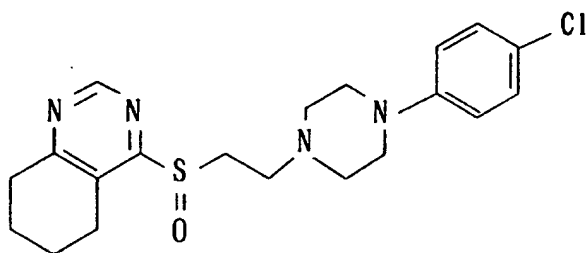
N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキノリン-4-イル)-2-クロロアセトアミドとN-(4-クロロフェニル)ピペラジン塩酸塩とを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキノリン-4-イル)-2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)アセトアミドを得る。さらにこの化合物を実施例1と同様の操作で反応させることによって、4-((2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキノリンを得る。

#### 実施例 5 7



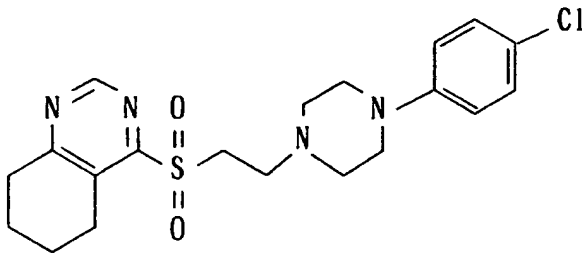
4-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンと2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エタンチオールとを実施例24と同様の操作で反応させることによって、4-((2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)チオ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

#### 実施例58



4-((2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)チオ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを酢酸に溶解し、氷冷下で30%過酸化水素水を加える。次いで、反応液を亜硫酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、クロロホルムで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付すことによって、4-((2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)スルフィニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

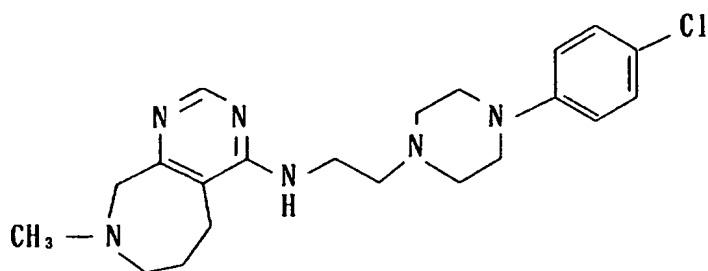
#### 実施例59



4-((2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)

チオ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキナゾリンを蟻酸に溶解し、氷冷下で 30% 過酸化水素水を加える。次いで、反応液を亜硫酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、クロロホルムで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付すことによって、4 - ( ( 2 - ( 4 - ( 4 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) スルホニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキナゾリンを得る。

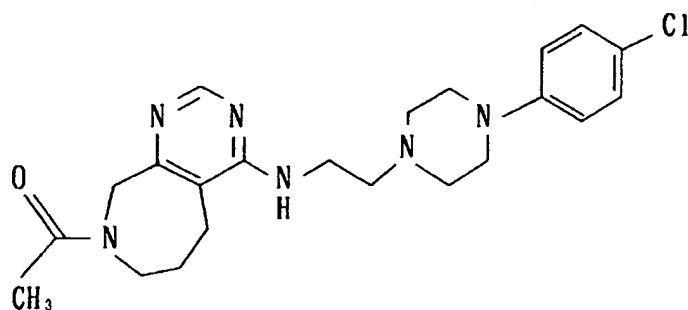
#### 実施例 60



N - ( 8 - メチル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - アゼピノ [ 3, 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 2 - クロロアセトアミドと N - ( 4 - クロロフェニル ) ピペラジン塩酸塩とを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N - ( 8 - メチル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - アゼピノ [ 3, 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 2 - ( 4 - ( 4 - クロロフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ) アセトアミドを得る。さらにこの化合物を実施例 1 と同様の操作で反応させることによって、4 - ( ( 2 - ( 4 - ( 4 - クロロフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ) エチル ) アミノ ) - 8 - メチル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - アゼピノ [ 3, 4 - d ] ピリミジンを得る。

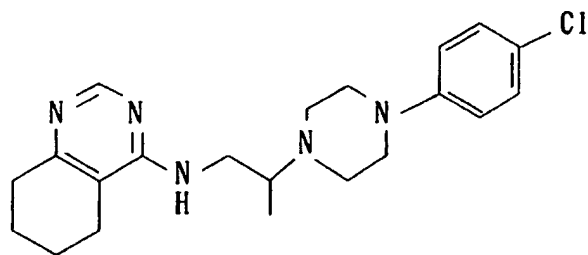


## 実施例 6 1



8-アセチル-4-クロロ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-アゼピノ〔3, 4-d〕ピリミジンと2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチルアミンとを実施例24と同様の操作で反応させることによって、4-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-8-アセチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-アゼピノ〔3, 4-d〕ピリミジンを得る。

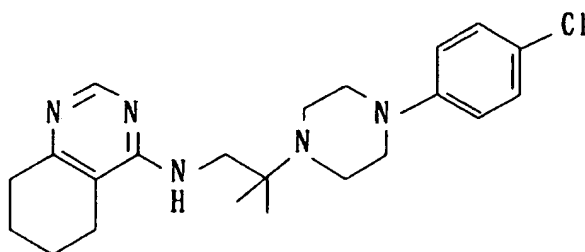
## 実施例 6 2



4-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンをクロロホルムと炭酸カリウム水溶液に溶解し、氷冷下2-クロロプロピオニルクロライドを滴下する。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。生じた結晶を濾取し、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロプロピオニルアミドを得る。この化合物とN-(4-クロロフェニル)ピペラジン塩酸塩とを実施例1と同様の操作で反応させることによって、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(4-クロロ

フェニル) ピペラジン-1-イル) プロピオニルアミドを得る。さらにこの化合物を実施例 1 と同様の操作で反応させることによって、4-((2-(4-(4-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル) プロピル) アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

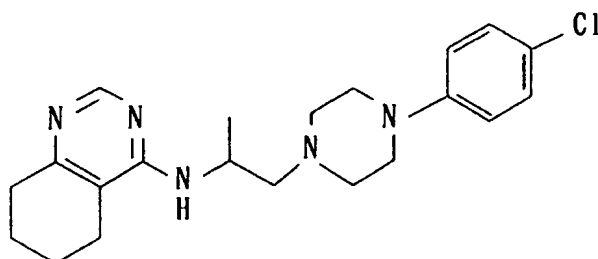
### 実施例 6 3



4-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン 1.5 g と 2-ブromo-2-メチルプロピオニルブロマイドを実施例 6 2 と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-ブromo-2-メチルプロピオニルアミド 1.5 g を得た。この化合物と N-(4-クロロフェニル) ピペラジン塩酸塩 1.4 g とを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(4-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル)-2-メチルプロピオニルアミド 0.5 g を得た。さらにこの化合物を実施例 1 と同様の操作で反応させ、4-((2-(4-(4-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル)-2-メチルプロピル) アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン 0.1 g を得た。

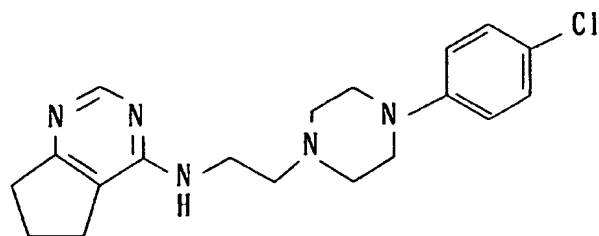
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CF}_3\text{COOH}$ )  $\delta$ : 1.75 (6H, s), 1.96-2.12 (4H, m), 2.52-2.68 (2H, m), 2.83-2.98 (2H, m), 4.09-4.58 (10H, m), 7.52-7.71 (4H, m), 8.70 (1H, s)

## 実施例 6 4



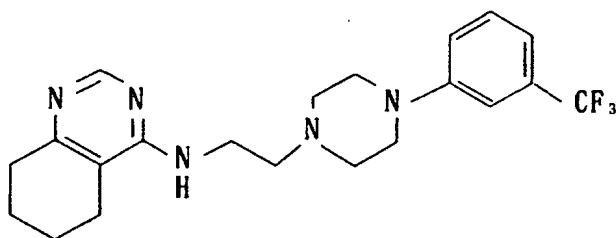
N-(4-クロロフェニル) ピペラジン塩酸塩をクロロホルムと炭酸カリウム水溶液に溶解し、氷冷下 2-クロロプロピオニルクロライドを滴下する。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。生じた結晶を濾取し、4-(4-クロロフェニル)-1-(2-クロロプロピオニル) ピペラジンを得る。この化合物と 4-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンをジメチルホルムアミドに溶解し、炭酸カリウムを加えて反応させる。反応終了後、溶媒を減圧留去し、炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出する。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した後、生じた結晶を濾取し、4-(4-クロロフェニル)-1-(2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル) プロピオニル) ピペラジンを得る。さらにこの化合物を実施例 1 と同様の操作で反応させることによって、4-((2-(4-(4-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル)-1-メチルエチル) アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

## 実施例 6 5



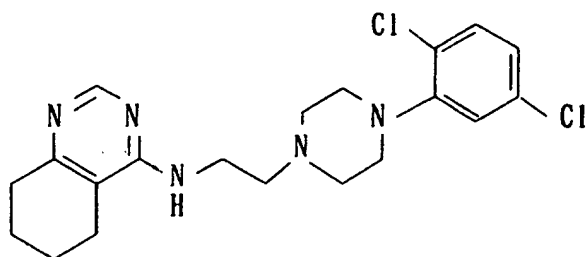
N-(6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタピリミジン-4-イル)-2-クロロアセトアミドとN-(4-クロロフェニル)ピペラジン塩酸塩を実施例1と同様にして反応させることによって、N-(6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタピリミジン-4-イル)-2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)アセトアミドを得る。さらにこの化合物を実施例1と同様にして反応させることによって、4-((2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタピリミジンを得る。

#### 実施例 6 6



N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミド 1.5 g と 1-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン 1.2 g とを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド 1.3 g を得た。さらにこの化合物 1.3 g を実施例1と同様の操作で反応させ、4-((2-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン 0.6 g を得た。融点 109-111℃

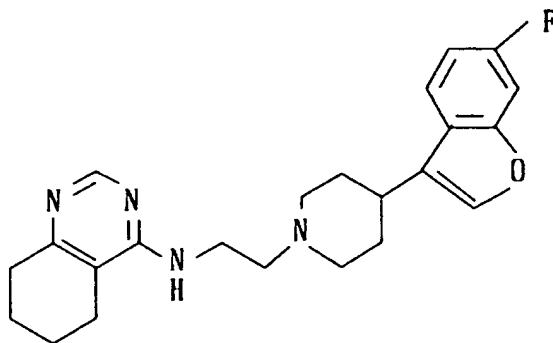
## 実施例 6 7



N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミド 1.5 g と 1-(2, 5-ジクロロフェニル)ピペラジン 1.5 g とを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(2, 5-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド 1.4 g を得た。さらにこの化合物 1.4 g を実施例 1 と同様の操作で反応させ、4-((2-(4-(2, 5-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン 0.5 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CF}_3\text{COOH}$ )  $\delta$ : 1.95-2.10 (4H, m), 2.46-2.60 (2H, m), 3.85-4.02 (2H, m), 4.10-4.64 (10H, m), 7.53-7.79 (3H, m), 8.66 (1H, s)

## 実施例 6 8

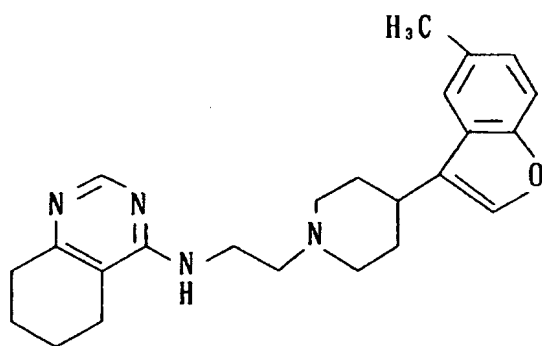


N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロ

アセトアミド 1.5 g と 4-(6-フルオロ-1-ベンゾフラン-3-イル)ピペリジン 1.5 g とを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(6-フルオロ-1-ベンゾフラン-3-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド 1.4 g を得た。さらにこの化合物 1.4 g を実施例 1 と同様の操作で反応させ、4-((2-(4-(6-フルオロ-1-ベンゾフラン-3-イル)ピペリジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン 0.5 g を得た。

融点 140-141℃

#### 実施例 69

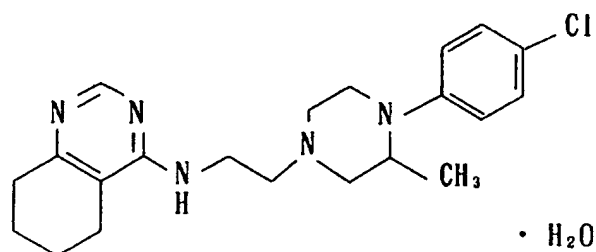


N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミド 1.5 g と 4-(5-メチル-1-ベンゾフラン-3-イル)ピペリジン 1.5 g とを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(5-メチル-1-ベンゾフラン-3-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド 1.2 g を得た。さらにこの化合物 1.2 g を実施例 1 と同様の操作で反応させ、4-((2-(4-(5-メチル-1-ベンゾフラン-3-イル)ピペリジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン 0.6 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CF}_3\text{COOH}$ )  $\delta$ : 1.95-2.34 (6H, m), 2.46 (3H, s), 2.39-2.64 (4H, m), 2.82-2.96 (2H, m), 3.10-3.27 (1H, m), 3.28-3.44 (2H, m), 3.

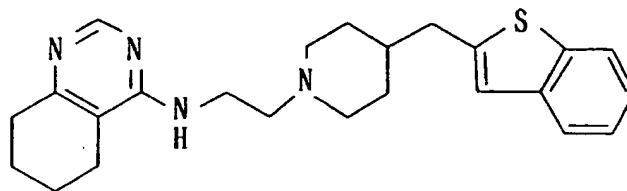
6.4-3.77 (2H, m), 4.03-4.18 (2H, m), 4.22-4.38 (2H, m), 7.18 (1H, d,  $J=9$  Hz), 7.34 (1H, s), 7.36 (1H, d,  $J=9$  Hz), 7.43 (1H, s), 8.66 (1H, s)

#### 実施例 70



N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミド 1.5 g と 1-(4-クロロフェニル)-2-メチルピペラジン 1.2 g とを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(4-クロロフェニル)-3-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド 1.3 g を得た。さらにこの化合物 1.3 g を実施例 1 と同様の操作で反応させ、4-((2-(4-(4-クロロフェニル)-3-メチルピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン・1水和物 0.6 g を得た。融点 88-89℃

#### 実施例 71

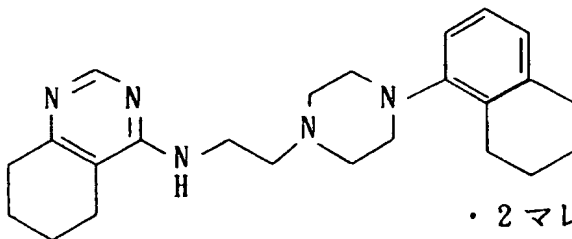


N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミド 1.5 g と 4-((1-ベンゾチオフェン-2-イル)メチル)ピ

ペリジン 1.2 g とを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(1-ベンゾチオフェン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド 1.3 g を得た。さらにこの化合物 1.1 g を実施例 1 と同様の操作で反応させ、4-(2-(4-(1-ベンゾチオフェン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン 0.4 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CF}_3\text{COOH}$ )  $\delta$ : 1.58-1.80 (2H, m), 1.89-2.28 (7H, m), 2.44-2.56 (2H, m), 2.81-2.91 (2H, m), 2.96 (2H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 3.00-3.22 (2H, m), 3.52-3.66 (2H, m), 3.90-4.01 (2H, m), 4.19-4.30 (2H, m), 7.26-7.36 (2H, m), 7.68 (1H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 7.75 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.53-7.79 (1H, m), 8.62 (1H, s)

#### 実施例 7 2



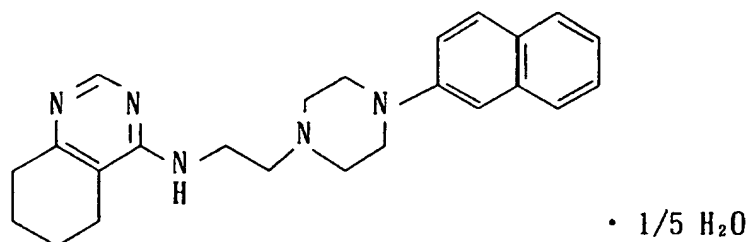
・ 2 マレイン酸・ $\text{H}_2\text{O}$

N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミド 1.5 g と 1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチル)ピペラジン 1.2 g とを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド 1.3 g を得た。さらにこの化合物 1.1 g を実施例 1 と同様の操作で反応させ、4-(2-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチル)ピペラジン-1-



ーイル) エチル) アミノ) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン・2 マ  
 レイン酸塩・1 水和物 0. 6 gを得た。融点 132 - 133 °C

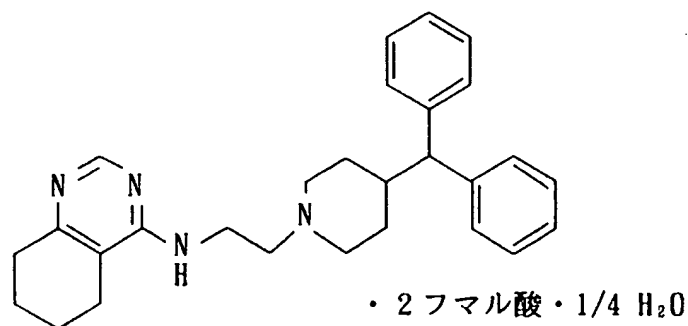
### 実施例 7 3



N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル) - 2-クロロ  
 アセトアミド 1. 5 g と 1-(2-ナフチル) ピペラジン 1. 2 g とを 実施例 1  
 と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-  
 4-イル) - 2-(4-(2-ナフチル) ピペラジン-1-イル) アセトアミド  
 1. 1 g を得た。さらにこの化合物 1. 1 g を 実施例 1 と同様の操作で反応させ、  
 4-(2-(4-(2-ナフチル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ)  
 - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン・1/5 水和物 0. 5 g を得た。

融点 155 - 157 °C

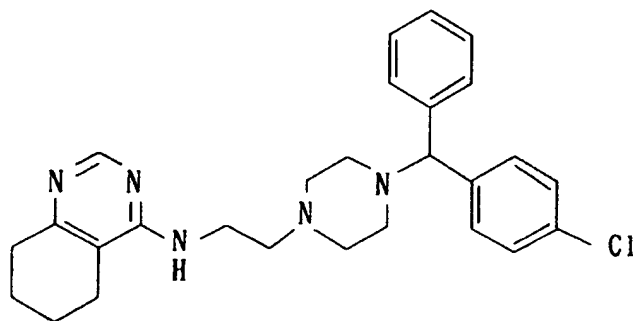
### 実施例 7 4



N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル) - 2-クロロ  
 アセトアミド 1. 5 g と 4-ジフェニルメチルピペリジン 1. 2 g とを 実施例 1

と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-ジフェニルメチルピペリジン-1-イル)アセトアミド 1.1 gを得た。さらにこの化合物 1.1 gを実施例 1と同様の操作で反応させ、4-((2-(4-ジフェニルメチルピペリジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン・2フマル酸塩・1/4水和物 0.6 gを得た。融点 166-167°C

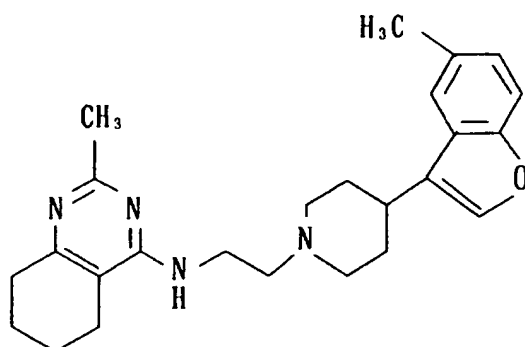
#### 実施例 75



N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミド 1.5 g と 1-((4-クロロフェニル)フェニルメチル)ピペラジン 1.2 g とを実施例 1と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-((4-クロロフェニル)フェニルメチル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド 1.1 gを得た。さらにこの化合物 1.1 gを実施例 1と同様の操作で反応させ、4-((2-(4-((4-クロロフェニル)フェニルメチル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン 0.6 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CF<sub>3</sub>COOH) δ: 1.95-2.08 (4H, m), 2.45-2.55 (2H, m), 2.83-2.93 (2H, m), 3.70-4.06 (7H, m), 4.22-4.41 (4H, m), 7.49-7.54 (9H, m), 8.60 (1H, s)

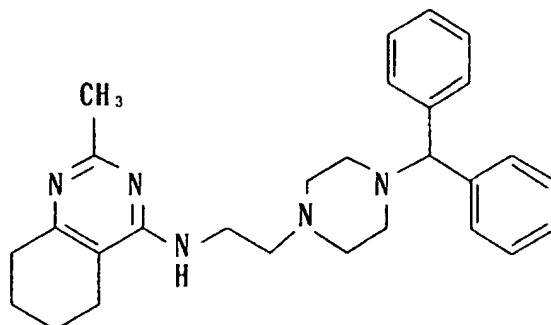
## 実施例 7 6



N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-メチルキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミド 1.5 g と 4-(5-メチル-1-ベンゾフラン-3-イル) ピペリジン 1.2 g とを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-メチルキナゾリン-4-イル)-2-(4-(5-メチル-1-ベンゾフラン-3-イル) ピペリジン-1-イル) アセトアミド 1.3 g を得た。さらにこの化合物 1.3 g を実施例 1 と同様の操作で反応させ、4-((2-(4-(5-メチル-1-ベンゾフラン-3-イル) ピペリジン-1-イル) エチル) アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-メチルキナゾリン 0.5 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CF}_3\text{COOH}$ )  $\delta$ : 1.92-2.07 (4H, m), 2.07-2.30 (2H, m), 2.43-2.60 (4H, m), 2.46 (3H, s), 2.72 (3H, s), 2.78-2.88 (2H, m), 3.11-3.26 (1H, m), 3.26-3.44 (2H, m), 3.65-3.76 (2H, m), 4.07-4.20 (2H, m), 4.24-4.36 (2H, m), 7.18 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 7.34 (1H, s), 7.35 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, s)

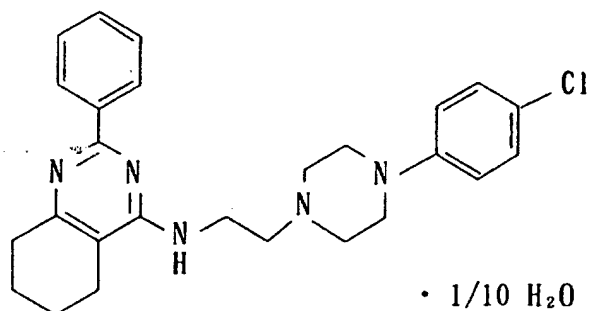
## 実施例 77



N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-メチルキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミド 1.5 g と 1-ジフェニルメチルピペラジン 1.2 g とを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-メチルキナゾリン-4-イル)-2-(4-ジフェニルメチルピペラジン-1-イル)アセトアミド 1.3 g を得た。さらにこの化合物 1.3 g を実施例 1 と同様の操作で反応させ、4-((2-(4-ジフェニルメチルピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-メチルキナゾリン 0.8 g を得た。

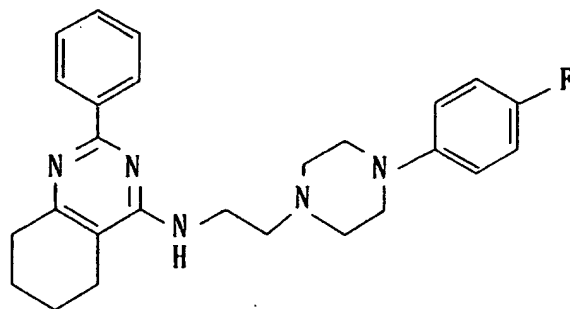
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CF}_3\text{COOH}$ )  $\delta$ : 1.92-2.06 (4H, m), 2.39-2.41 (2H, m), 2.65 (3H, s), 2.76-2.86 (2H, m), 3.71-4.09 (8H, m), 4.21-4.39 (4H, m), 5.44 (1H, s), 7.49-7.69 (10H, m)

## 実施例 7 8



N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-フェニルキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミド 1.5 g と 1-(4-クロロフェニル)ピペラジン 1.2 g とを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-フェニルキナゾリン-4-イル)-2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド 1.3 g を得た。さらにこの化合物 1.3 g を実施例 1 と同様の操作で反応させ、4-((2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-フェニルキナゾリン・1/10 水和物 0.8 g を得た。融点 187-188 °C

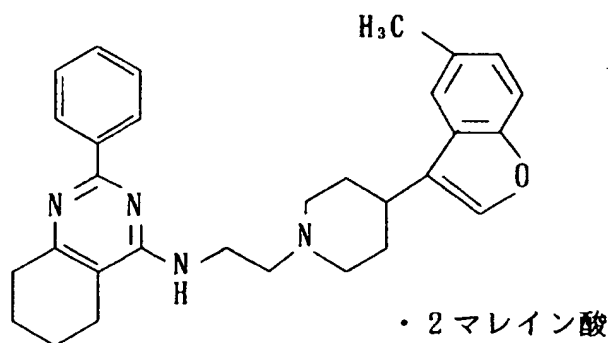
## 実施例 7 9



N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-フェニルキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミド 1.5 g と 1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン

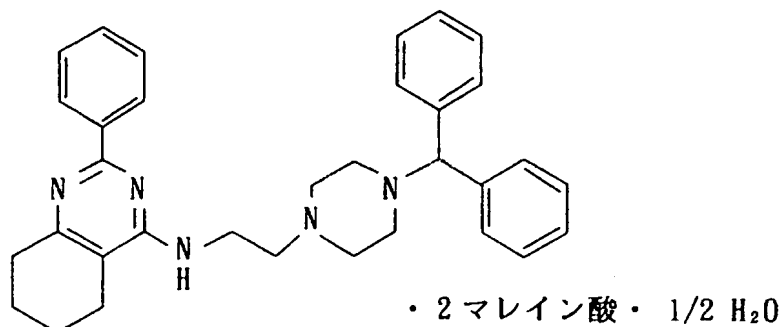
1. 2 g とを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロ-2-フェニルキナゾリン-4-イル)-2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド 1.3 g を得た。さらにこの化合物 1.3 g を実施例 1 と同様の操作で反応させ、4-((2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロ-2-フェニルキナゾリン 0.6 g を得た。融点 151-152℃

#### 実施例 80



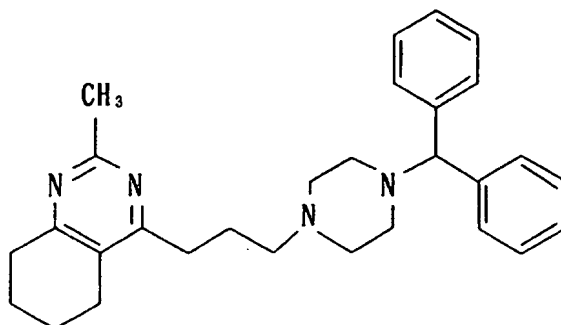
N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロ-2-フェニルキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミド 1.5 g と 4-(5-メチル-1-ベンゾフラン-3-イル)ピペリジン 1.2 g とを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロ-2-フェニルキナゾリン-4-イル)-2-(4-(5-メチル-1-ベンゾフラン-3-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド 1.3 g を得た。さらにこの化合物 1.3 g を実施例 1 と同様の操作で反応させ、4-((2-(4-(5-メチル-1-ベンゾフラン-3-イル)ピペリジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロ-2-フェニルキナゾリン・2 マレイン酸塩 1.0 g を得た。融点 208-209℃ (分解)

## 実施例 8 1



N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-フェニルキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミド 1.5 g と 1-ジフェニルメチルピペラジン 1.2 g とを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-フェニルキナゾリン-4-イル)-2-(4-ジフェニルメチルピペラジン-1-イル)アセトアミド 1.3 g を得た。さらにこの化合物 1.3 g を実施例 1 と同様の操作で反応させ、4-((2-(4-ジフェニルメチルピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-フェニルキナゾリン・2 マレイン酸塩・1/2 水和物 0.8 g を得た。融点 122-124℃

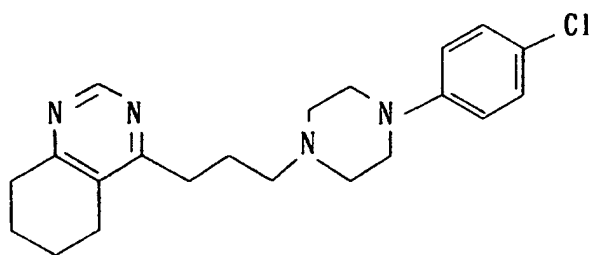
## 実施例 8 2



3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-メチルキナゾリン-4-イル)

プロピオン酸 0.6 g と 1-ジフェニルメチルピペラジン 0.6 g とをトリエチルアミン 1.2 ml の存在下 10 ml のジメチルホルムアミドに溶解させ、氷冷下でシアノホスホン酸ジエチル 0.6 ml を加えた。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣をテトラヒドロフラン 30 ml に溶解させ、氷冷下で水素化アルミニウムリチウム 0.5 g を加えた。反応終了後、反応溶液に水：テトラヒドロフラン = 1 : 5 の混液を加え、さらに酢酸エチルを加えた。反応液をセライト濾過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-(3-(4-ジフェニルメチルピペラジン-1-イル)プロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-メチルキナゾリン 0.3 g を得た。融点 120-122℃

#### 実施例 83

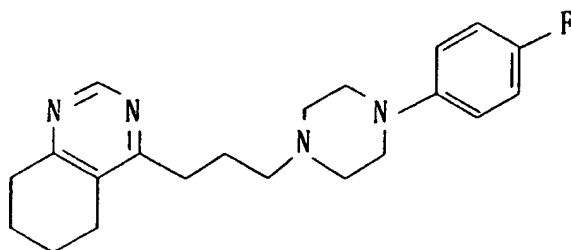


3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)プロピオン酸 0.6 g と 1-(4-クロロフェニル)ピペラジン 0.6 g とを実施例 82 と同様にして反応させ、4-(3-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)プロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン 0.3 g を得た。



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CF}_3\text{COOH}$ )  $\delta$ : 1.98–2.18 (4H, m), 2.52–2.73 (2H, m), 2.82–3.01 (2H, m), 3.12–3.31 (4H, m), 3.65–3.87 (2H, m), 4.00–4.55 (8H, m), 7.53–7.72 (4H, m)

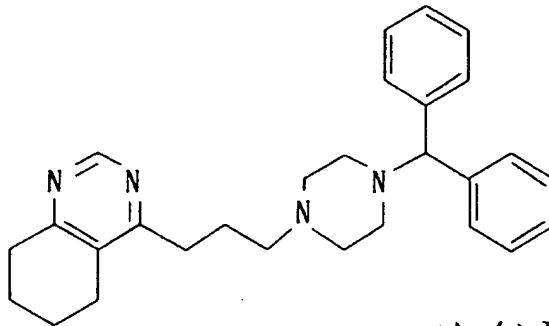
#### 実施例 8 4



3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)プロピオン酸 0.6 g と 1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン 0.6 g とを実施例 8 2 と同様にして反応させ、4-(3-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)プロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン 0.3 g を得た。

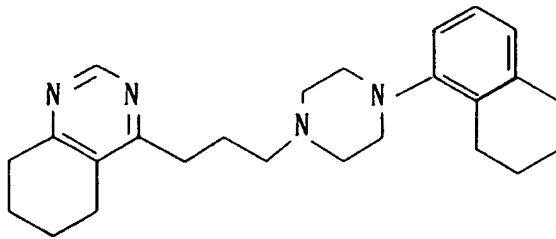
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CF}_3\text{COOH}$ )  $\delta$ : 2.00–2.20 (4H, m), 2.50–2.70 (2H, m), 2.90–3.00 (2H, m), 3.15–3.35 (4H, m), 3.70–3.85 (2H, m), 4.10–4.50 (8H, m), 7.37 (2H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.65–7.80 (2H, m), 9.23 (1H, s)

## 実施例 8 5

・マレイン酸・1/4 H<sub>2</sub>O

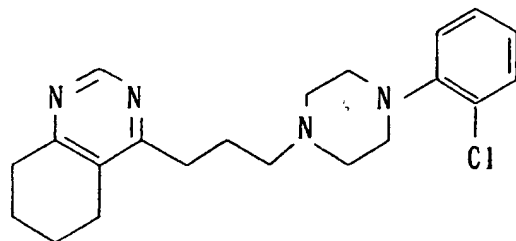
3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル) プロピオン酸 0.6 g と 1-ジフェニルメチルピペラジン 0.6 g とを実施例 8 2 と同様にして反応させ、4-(3-(4-ジフェニルメチルピペラジン-1-イル) プロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン・マレイン酸塩・1/4 水和物 0.3 g を得た。融点 167-169℃

## 実施例 8 6



3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル) プロピオン酸 0.6 g と 1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチル) ピペラジン 0.6 g とを実施例 8 2 と同様にして反応させ、4-(3-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチル) ピペラジン-1-イル) プロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン・2 塩酸塩・3/2 水和物 0.5 g を得た。融点 210-216℃

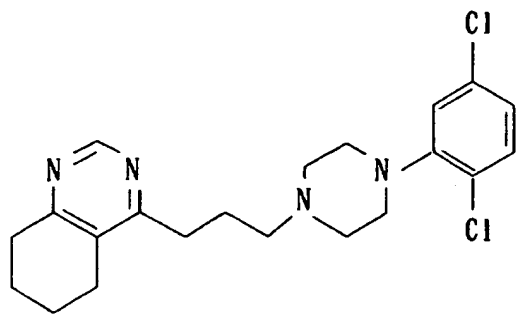
## 実施例 87



3-(5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)プロピオン酸  
0.6 gと1-(2-クロロフェニル)ピペラジン0.6 gとを実施例82と同  
様にして反応させ、4-(3-(4-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-  
イル)プロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン0.3 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.84-1.89 (4H, m), 1.90-  
2.04 (2H, m), 2.48-2.54 (2H, m), 2.64 (4H, b  
s), 2.71-2.76 (4H, m), 2.86 (2H, b s), 3.06 (  
4H, b s), 6.96 (1H, d t,  $J=1, 7\text{ Hz}$ ), 7.03 (1H, d  
d,  $J=1, 7\text{ Hz}$ ), 7.22 (1H, d t,  $J=1, 7\text{ Hz}$ ), 7.34 (  
1H, d d,  $J=1, 7\text{ Hz}$ ), 8.83 (1H, s)

## 実施例 88

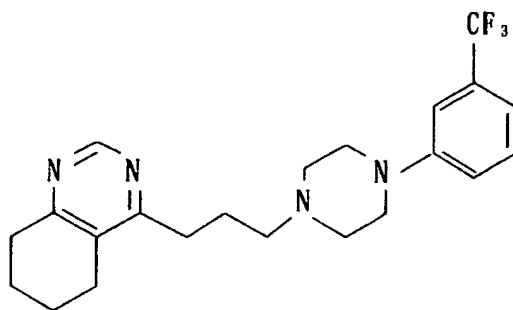


3-(5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)プロピオン酸  
0.6 gと1-(2,5-ジクロロフェニル)ピペラジン0.6 gとを実施例8

2と同様にして反応させ、4-(3-(4-(2,5-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル)プロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン0.3gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.86-1.89 (4H, m), 1.92-2.05 (2H, m), 2.49-2.54 (2H, m), 2.64 (4H, bs), 2.71-2.74 (4H, m), 2.82 (2H, bs), 3.06 (4H, bs), 6.97 (1H, dd,  $J=2, 8\text{ Hz}$ ), 6.92 (1H, d,  $J=2\text{ Hz}$ ), 7.26 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 8.84 (1H, s)

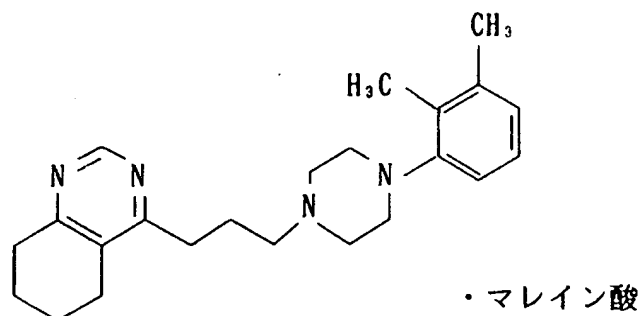
#### 実施例 89



3-(5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)プロピオン酸0.6gと1-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン0.6gとを実施例82と同様にして反応させ、4-(3-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-イル)プロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン0.3gを得た。

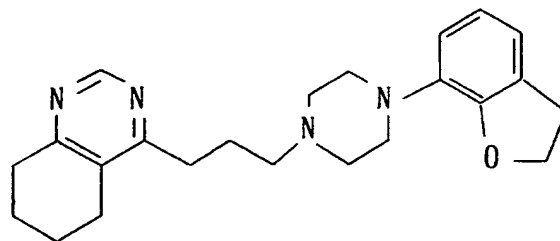
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.82-1.89 (4H, m), 1.91-2.01 (2H, m), 2.47-2.52 (2H, m), 2.59-2.63 (4H, m), 2.71-2.78 (4H, m), 2.88 (2H, bs), 3.21-3.25 (4H, m), 7.02-7.10 (3H, m), 7.30-7.37 (1H, m), 8.84 (1H, s)

## 実施例 9 0



3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)プロピオン酸 0.6 g と 1-(2, 3-ジメチルフェニル)ピペラジン 0.6 g とを実施例 82 と同様にして反応させ、4-(3-(4-(2, 3-ジメチルフェニル)ピペラジン-1-イル)プロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン・マレイン酸塩 0.2 g を得た。融点 177-179℃

## 実施例 9 1

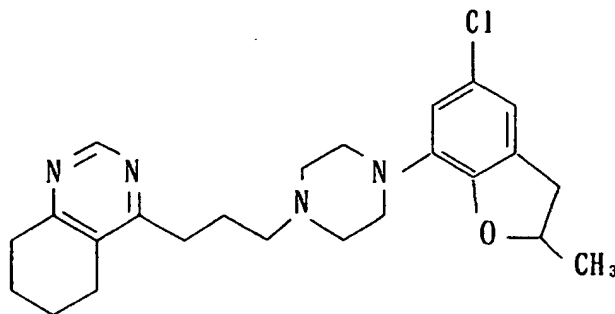


3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)プロピオン酸 と 1-(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)ピペラジン とを 実施例 82 と同様にして反応させ、4-(3-(4-(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)ピペラジン-1-イル)プロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.78-2.05 (6H, m), 2.49 (2H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 2.56-2.93 (10H, m), 3.03-3.

2.5 (6 H, m), 4.59 (2 H, t,  $J = 9$  Hz), 6.68–6.86 (3 H, m), 8.93 (1 H, s)

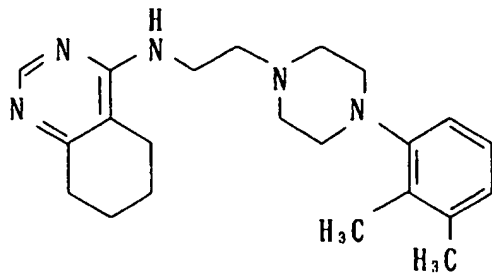
### 実施例 9 2



3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル) プロピオン酸と1-(5-クロロ-2, 3-ジヒドロ-2-メチル-1-ベンゾフラン-7-イル) ピペラジンとを実施例 8 2 と同様にして反応させ、4-(3-(4-(5-クロロ-2, 3-ジヒドロ-2-メチル-1-ベンゾフラン-7-イル) ピペラジン-1-イル) プロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得た。

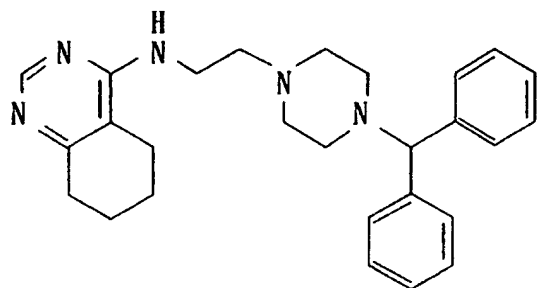
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47 (3 H, d,  $J = 7$  Hz), 1.78–2.05 (6 H, m), 2.48 (2 H, t,  $J = 7$  Hz), 2.53–2.66 (4 H, m), 2.66–2.92 (7 H, m), 3.00–3.29 (5 H, m), 4.87–5.02 (1 H, m), 6.62 (1 H, d,  $J = 2$  Hz), 6.75 (1 H, d,  $J = 2$  Hz), 8.83 (1 H, s)

### 実施例 9 3



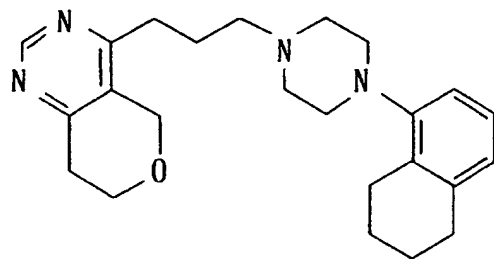
N- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル) -2-クロロアセトアミドと1- (2, 3-ジメチルフェニル) ピペラジンを原料として実施例1と同様の操作で反応させ、4- ( (2- (4- (2, 3-ジメチルフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

#### 実施例94



N- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル) -2-クロロアセトアミドと1- (ジフェニルメチル) ピペラジンを原料として実施例1と同様の操作で反応させ、4- ( (2- (4- (ジフェニルメチル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

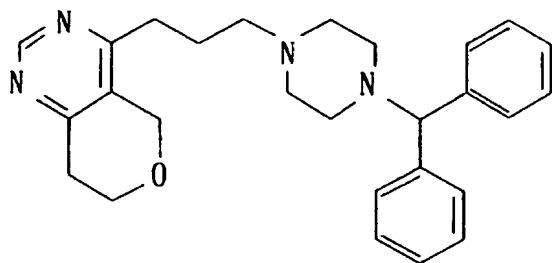
#### 実施例95



3- (7, 8-ジヒドロ-5H-ピラノ [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) プロピオン酸と1- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチル) ピペラジンとを実施例82と同様にして反応させ、4- (3- (4- (5, 6, 7, 8

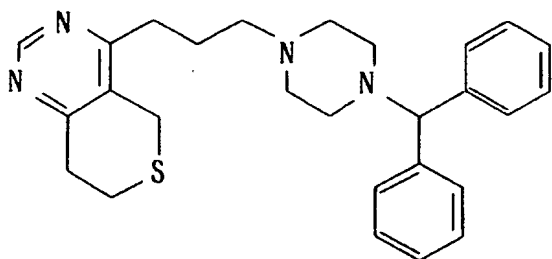
ーテトラヒドロ－１－ナフチル）ピペラジン－１－イル）プロピル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ〔４，３－ｄ〕ピリミジンを得る。

#### 実施例 9 6



３－（７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ〔４，３－ｄ〕ピリミジン－４－イル）プロピオン酸と１－（ジフェニルメチル）ピペラジンとを実施例 8 2 と同様にして反応させ、４－（３－（４－（ジフェニルメチル）ピペラジン－１－イル）プロピル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ〔４，３－ｄ〕ピリミジンを得る。

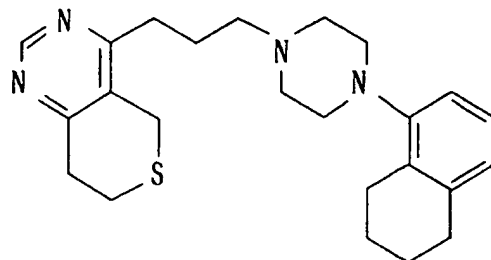
#### 実施例 9 7



３－（７，８－ジヒドロ－５Ｈ－チオピラノ〔４，３－ｄ〕ピリミジン－４－イル）プロピオン酸と１－（ジフェニルメチル）ピペラジンとを実施例 8 2 と同様にして反応させ、４－（３－（４－（ジフェニルメチル）ピペラジン－１－イル）プロピル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－チオピラノ〔４，３－ｄ〕ピリミジンを得る。



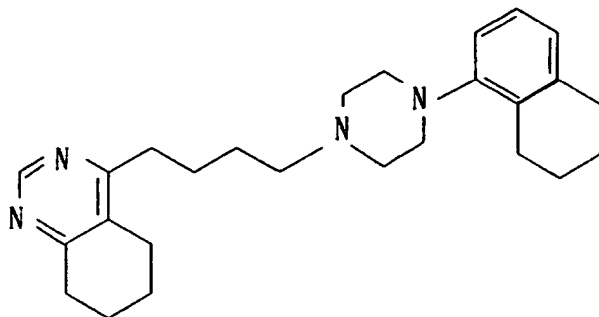
## 実施例 9 8



3-(7,8-ジヒドロ-5H-チオピラノ〔4,3-d〕ピリミジン-4-イル)プロピオン酸と1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフチル)ピペラジンとを実施例82と同様にして反応させ、4-(3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフチル)ピペラジン-1-イル)プロピル)-7,8-ジヒドロ-5H-チオピラノ〔4,3-d〕ピリミジンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.68-1.84 (4H, m), 2.00 (2H, tt,  $J=7, 7\text{ Hz}$ ), 2.40-3.02 (20H, m), 3.19 (2H, t,  $J=6\text{ Hz}$ ), 3.87 (2H, s), 6.82 (1H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 6.87 (1H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 7.08 (1H, dd,  $J=7, 7\text{ Hz}$ ), 8.89 (1H, s)

## 実施例 9 9

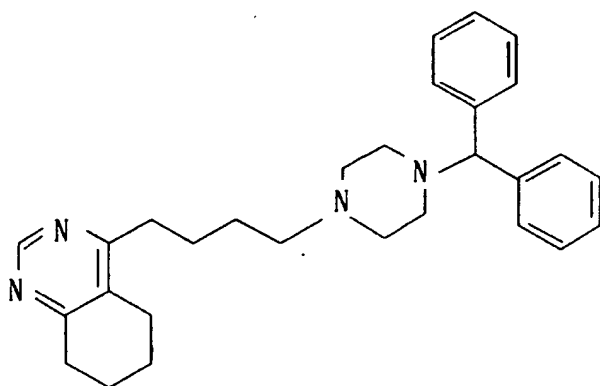


4-(5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)酪酸と1-(

5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチル) ピペラジンとを実施例 82 と同様にして反応させ、4-(4-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチル) ピペラジン-1-イル) ブチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.56-1.93 (12H, m), 2.42-2.98 (20H, m), 6.83 (1H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 6.88 (1H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 7.08 (1H, dd,  $J=7, 7\text{ Hz}$ ), 8.83 (1H, s)

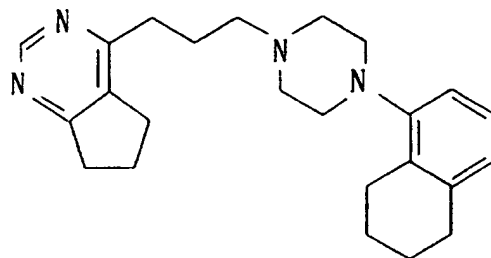
#### 実施例 100



4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル) 酪酸と1-(ジフェニルメチル) ピペラジンとを実施例 82 と同様にして反応させ、4-(4-(4-(ジフェニルメチル) ピペラジン-1-イル) ブチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得た。

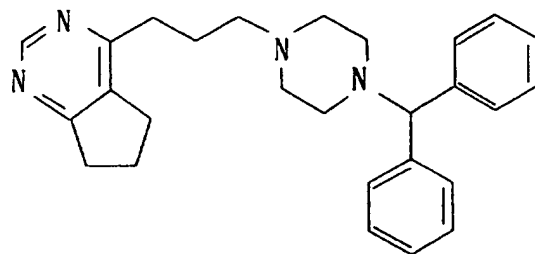
$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.50-1.93 (8H, m), 2.25-2.56 (10H, m), 2.56-2.74 (4H, m), 2.78-2.91 (2H, m), 4.21 (1H, s), 7.12-7.30 (6H, m), 7.36-7.44 (4H, m), 8.81 (1H, s)

## 実施例 101



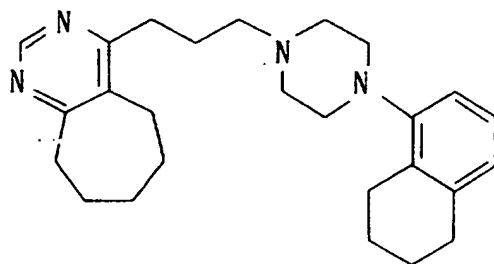
3-(6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタピリミジン-4-イル)プロピオン酸と1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフチル)ピペラジンとを実施例82と同様にして反応させ、4-(3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフチル)ピペラジン-1-イル)プロピル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタピリミジンを得る。

## 実施例 102



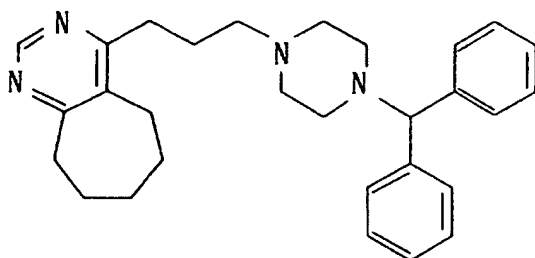
3-(6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタピリミジン-4-イル)プロピオン酸と1-(ジフェニルメチル)ピペラジンとを実施例82と同様にして反応させ、4-(3-(4-(ジフェニルメチル)ピペラジン-1-イル)プロピル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタピリミジンを得る。

## 実施例 103



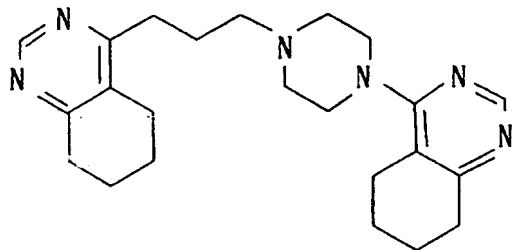
3-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタピリミジン-4-イル)プロピオン酸と1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチル)ピペラジンとを実施例82と同様にして反応させ、4-(3-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチル)ピペラジン-1-イル)プロピル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタピリミジンを得る。

## 実施例 104



3-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタピリミジン-4-イル)プロピオン酸と1-(ジフェニルメチル)ピペラジンとを実施例82と同様にして反応させ、4-(3-(4-(ジフェニルメチル)ピペラジン-1-イル)プロピル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタピリミジンを得る。

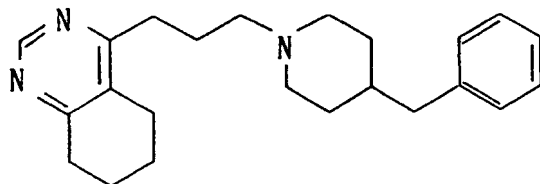
## 実施例 105



3-(5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)プロピオン酸と1-(5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)ピペラジンとを実施例82と同様にして反応させ、4-(3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.66-1.79 (2H, m), 1.79-2.06 (8H, m), 2.43-2.62 (8H, m), 2.67-2.92 (8H, m), 3.31-3.45 (4H, m), 8.53 (1H, s), 8.83 (1H, s)

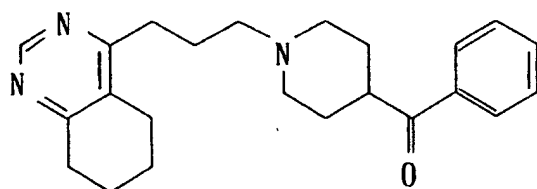
## 実施例 106



3-(5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)プロピオン酸と4-ベンジルピペリジンとを実施例82と同様にして反応させ、4-(3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)プロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリンを得た。

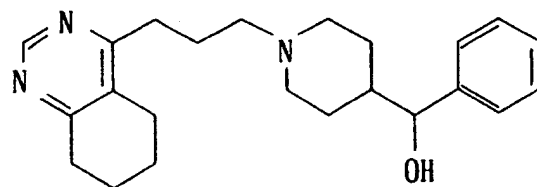
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.25–2.00 (3H, m), 2.38–2.58 (4H, m), 2.67–2.78 (4H, m), 2.81–2.99 (4H, m), 7.10–7.30 (5H, m), 8.81 (1H, s)

#### 実施例 107



4-(3-クロロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリンと4-ベンゾイルピペリジンをジメチルホルムアミド中に溶解させ、炭酸カリウム、ヨウ化メチルを加えて70℃で反応させる。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣に水を加えてクロロホルムで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付すことにより、4-(3-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)プロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

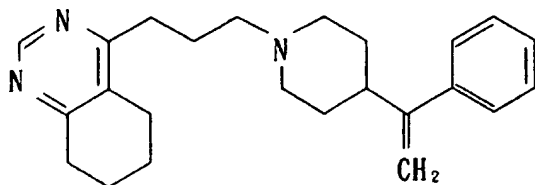
#### 実施例 108



4-(3-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)プロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリンをメタノール中に溶解させ、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウムを加える。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣に水を加えてクロロホルムで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシ

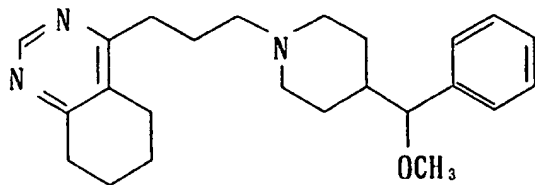
リカゲルカラムクロマトグラフィーに付すことにより、4-(3-(4-(フェニルヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)プロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

#### 実施例 109



ジメチルスルホキシド中に水素化ナトリウムを加え、50℃で1時間攪拌する。室温まで冷却し、臭化トリフェニルホスホニウムを加え、更に30分攪拌する。4-(3-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)プロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリンを加え、室温で反応させた後、氷水にそそぎ込む。水層を酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付すことにより、4-(3-(4-(1-フェニル)ビニルピペリジン-1-イル)プロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

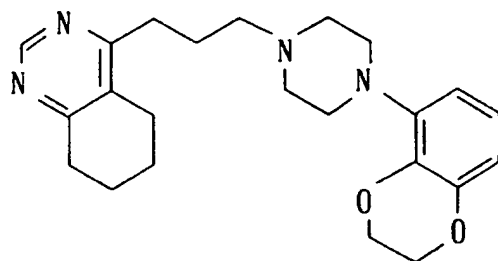
#### 実施例 110



3-(5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)プロピオン酸と4-(メトキシ(フェニル)メチル)ピペリジンとを実施例82と同様にして反応させ、4-(3-(4-(メトキシ(フェニル)メチル)ピペリジン-1-

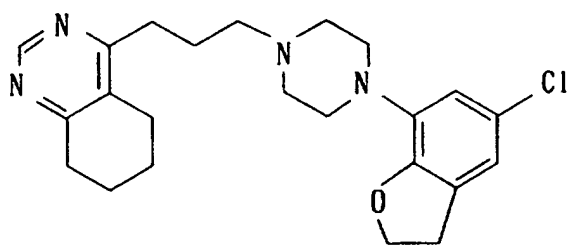
イル) プロピル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

#### 実施例 111



3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル) プロピオン酸と4-(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシ-5-イル) ピペラジンとを実施例 82と同様にして反応させ、4-(3-(4-(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシ-5-イル) ピペラジン-1-イル) プロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

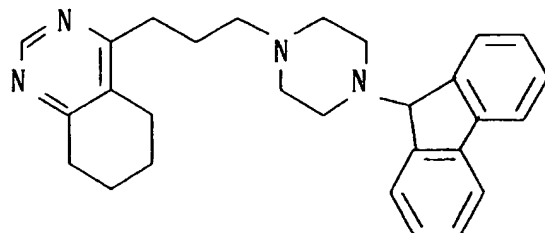
#### 実施例 112



3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル) プロピオン酸と4-(5-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル) ピペラジンとを実施例 82と同様にして反応させ、4-(3-(4-(5-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル) ピペラジン-1-イル) プロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。



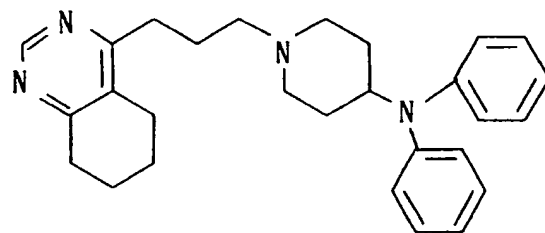
## 実施例 113



3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)プロピオン酸と4-(フルオレン-9-イル)ピペラジンとを実施例82と同様にして反応させ、4-(3-(4-(フルオレン-9-イル)ピペラジン-1-イル)プロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得た。

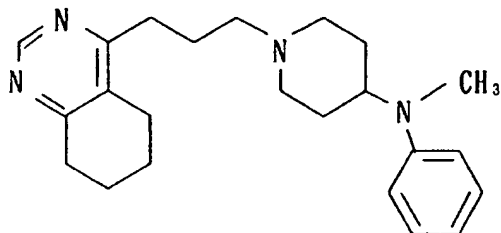
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.81-1.94 (6H, m), 2.38-2.43 (6H, m), 2.62-2.6 (8H, m), 2.81-2.83 (2H, m), 4.83 (1H, s), 7.23-7.28 (2H, t,  $J=2\text{ Hz}$ ), 7.32-7.38 (2H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 7.61-7.69 (4H, dd,  $J=7, 13\text{ Hz}$ ), 8.00 (1H, s)

## 実施例 114



3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)プロピオン酸と4-(ジフェニルアミノ)ピペリジンとを実施例82と同様にして反応させ、4-(3-(4-(ジフェニルアミノ)ピペリジン-1-イル)プロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

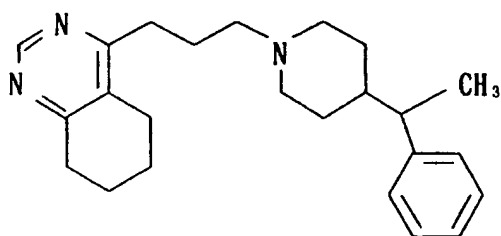
## 実施例 115



3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)プロピオン酸と4-(N-フェニル-N-メチルアミノ)ピペリジンとを実施例82と同様にして反応させ、4-(3-(4-(N-フェニル-N-メチルアミノ)ピペリジン-1-イル)プロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得た。

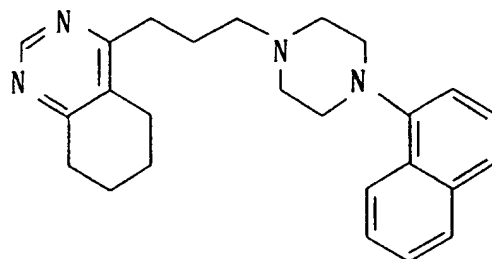
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.66-1.21 (12 H, m), 2.44 (2 H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 2.67-2.76 (4 H, m), 2.77 (3 H, s), 2.81-2.91 (2 H, m), 2.95-3.07 (2 H, m), 3.50-3.67 (1 H, m), 6.70 (1 H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 6.78 (2 H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.22 (2 H, dd,  $J=7, 8\text{ Hz}$ ), 8.83 (1 H, s)

## 実施例 116



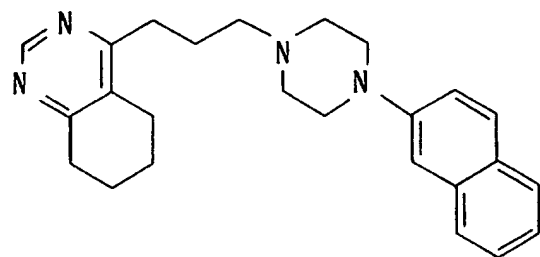
3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)プロピオン酸と4-(1-フェニルエチル)ピペリジンとを実施例82と同様にして反応させ、4-(3-(4-(1-フェニルエチル)ピペリジン-1-イル)プロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

## 実施例 117



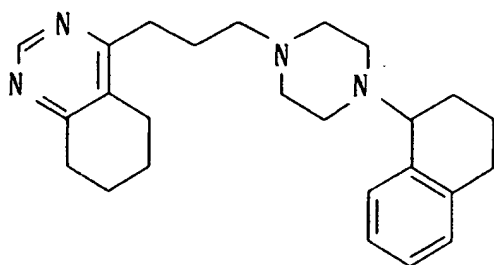
3-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)プロピオン酸と1-(1-ナフチル)ピペラジンとを実施例 82と同様にして反応させ、4-(3-(4-(1-ナフチル)ピペラジン-1-イル)プロピル)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリンを得る。

## 実施例 118



3-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)プロピオン酸と1-(2-ナフチル)ピペラジンとを実施例 82と同様にして反応させ、4-(3-(4-(2-ナフチル)ピペラジン-1-イル)プロピル)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリンを得る。

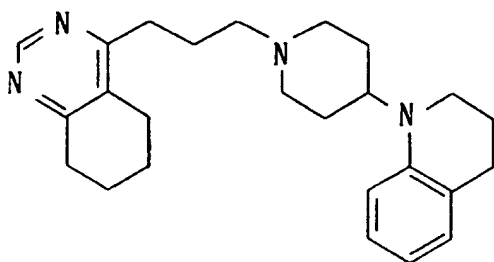
## 実施例 119



3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)プロピオン酸と1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチル)ピペラジンとを実施例 82と同様にして反応させ、4-(3-(4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチル)ピペラジン-1-イル)プロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.58-1.78 (2H, m), 1.78-2.05 (8H, m), 2.31-2.92 (18H, m), 3.73-3.85 (1H, m), 7.00-7.19 (3H, m), 7.63-7.71 (1H, m), 8.82 (1H, s)

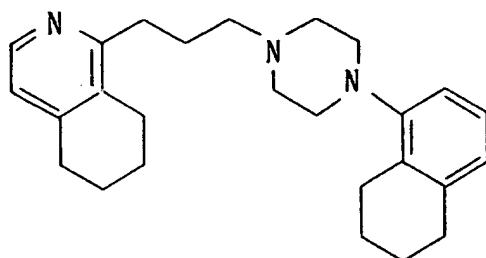
## 実施例 120



3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)プロピオン酸と1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル)ピペリジンとを実施例 82と同様にして反応させ、4-(3-(4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロピル)-5, 6, 7,

8-テトラハイドロキナゾリンを得る。

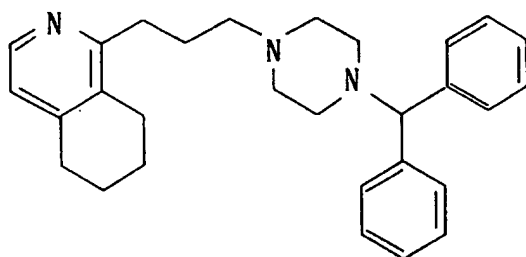
# 実施例 1 2 1



1-(3-クロロプロピル)-5,6,7,8-テトラハイドロイソキノリンと1-(5,6,7,8-テトラハイドロ-1-ナフチル)ピペラジン塩酸塩、及び炭酸ナトリウムを水に懸濁させ、加熱還流した。反応終了後、反応液を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付すことで1-(3-(4-(5,6,7,8-テトラハイドロ-1-ナフチル)ピペラジン-1-イル)プロピル)-5,6,7,8-テトラハイドロイソキノリンを得た。

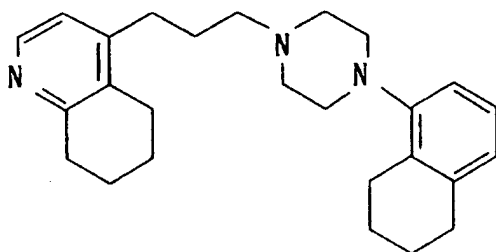
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.6-2.0 (10H, m), 2.4-2.9 (20H, m), 6.83 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 6.89 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.09 (1H, dd,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, d,  $J=6\text{ Hz}$ ), 8.48 (1H, d,  $J=6\text{ Hz}$ )

# 実施例 1 2 2



1-(3-クロロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリンと1-(ジフェニルメチル)ピペラジンとを用いて実施例121と同様の操作で1-(3-(4-(ジフェニルメチル)ピペラジン-1-イル)プロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリンを得る。

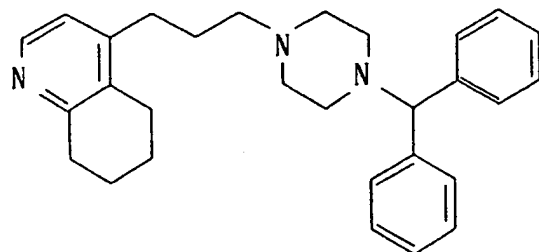
### 実施例123



4-(3-クロロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン130 mgと1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチル)ピペラジン塩酸塩157 mg、及び炭酸ナトリウム217 mgを水10 mlに懸濁させ、1時間加熱還流した。反応終了後、反応液を酢酸エチルで2回抽出し、飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム：メタノール=25：1流出分を濃縮することで4-(3-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチル)ピペラジン-1-イル)プロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン180 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.55-1.92 (10H, m), 2.41-2.84 (14H, m), 2.88-2.98 (6H, m), 6.78-6.95 (3H, m), 7.09 (1H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 8.26 (1H, d,  $J=5\text{ Hz}$ )

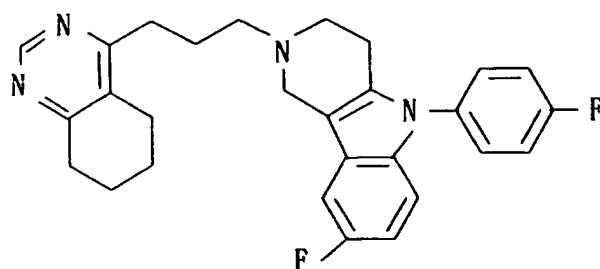
## 実施例 1 2 4



4-(3-クロロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンと1-(ジフェニルメチル)ピペラジンとを用いて実施例 1 2 3 と同様の操作で4-(3-(4-(ジフェニルメチル)ピペラジン-1-イル)プロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 6 7-1. 9 1 (6 H, m), 2. 3 2-2. 5 8 (1 2 H, m), 2. 6 8 (2 H, t,  $J=6 \text{ Hz}$ ), 2. 9 1 (2 H, t,  $J=6 \text{ Hz}$ ), 4. 2 2 (1 H, s), 6. 8 7 (1 H, d,  $J=5 \text{ Hz}$ ), 7. 1 2-7. 2 9 (6 H, m), 7. 3 7-7. 4 5 (4 H, m), 8. 2 3 (1 H, d,  $J=5 \text{ Hz}$ )

## 実施例 1 2 5

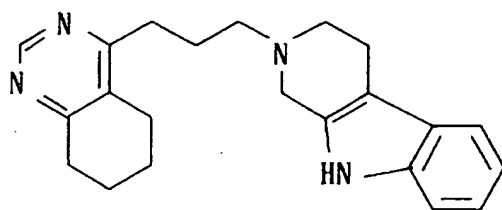


3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)プロピオン酸と1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-8-フルオロ-5-(4-フルオロフェニル)- $\gamma$ -カルボリンとを実施例 8 2 と同様にして反応させ、4-(3-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-8-フルオロ-5-(4-フルオロフェニル)-

γ-カルボリン-2-イル) プロピル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.79-1.93 (4H, m), 2.05-2.19 (2H, m), 2.65-2.94 (12H, m), 3.74 (2H, s), 6.83 (1H, dt,  $J=3, 9\text{ Hz}$ ), 7.01-7.38 (6H, m), 8.85 (1H, s),

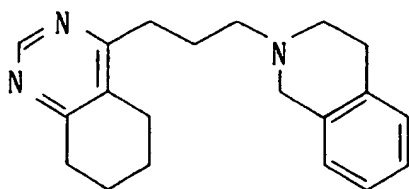
#### 実施例 126



3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル) プロピオン酸と1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-β-カルボリンとを実施例 82と同様にし  
て反応させ、4-(3-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-β-カルボリン-2-イル) プロピル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.77-1.90 (4H, m), 1.96-2.12 (2H, m), 2.70-2.89 (10H, m), 3.69 (2H, s), 7.04-9.16 (2H, m), 7.28-7.31 (1H, m), 7.45 (1H, bs), 8.85 (1H, s)

#### 実施例 127



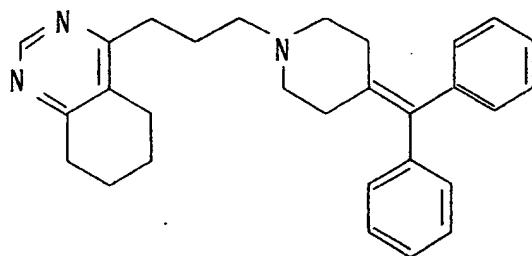
3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル) プロピオン酸



と 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンとを実施例 82 と同様にして反応させ、4-(3-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)プロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得た。

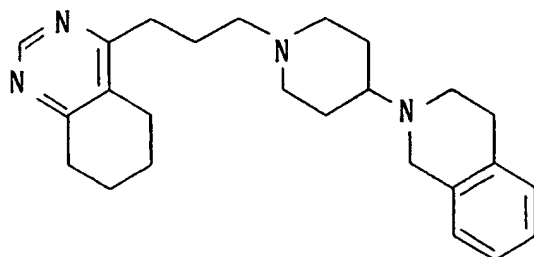
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CF}_3\text{COOH}$ )  $\delta$ : 1.80-1.90 (4H, m), 2.20-2.38 (2H, m), 2.73-2.83 (2H, m), 2.90-3.05 (4H, m), 3.08-3.20 (2H, m), 3.25-3.50 (3H, m), 3.65-3.83 (1H, m), 4.30-4.42 (1H, m), 4.50-4.68 (1H, m), 7.20-7.36 (4H, m), 9.17 (1H, s)

#### 実施例 128



3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)プロピオン酸と 4-(ジフェニルメチレン)ピペリジンとを実施例 82 と同様にして反応させ、4-(3-(4-(ジフェニルメチレン)ピペリジン-1-イル)プロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

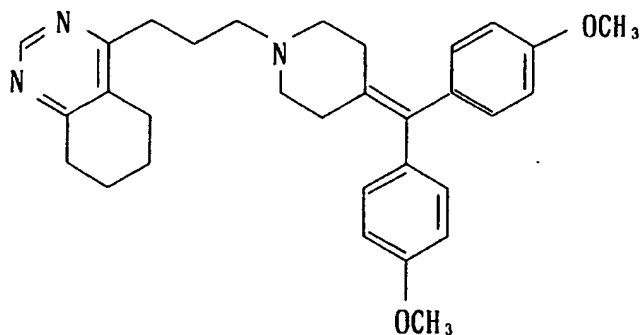
#### 実施例 129



3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)プロピオン酸と1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-イル)ピペリジンとを実施例82と同様にして反応させ、4-(3-(4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得た。

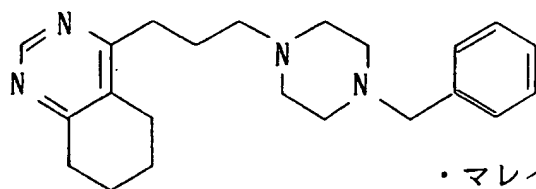
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.54-1.72 (2H, m), 1.79-2.04 (10H, m), 2.33-2.53 (2H, m), 2.67-2.78 (4H, m), 2.79-2.94 (6H, m), 2.95-3.08 (2H, m), 3.77 (2H, s), 6.97-7.05 (1H, m), 7.06-7.15 (3H, m), 8.82 (1H, s)

#### 実施例130



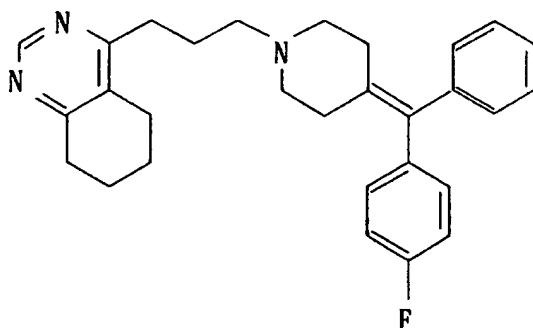
3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)プロピオン酸と4-(ビス(4-メトキシフェニル)メチレン)ピペリジンとを実施例82と同様にして反応させ、4-(3-(4-(ビス(4-メトキシフェニル)メチレン)ピペリジン-1-イル)プロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

## 実施例 131



3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル) プロピオン酸と1-ベンジルピペラジンとを実施例 82 と同様にして反応させ、4-(3-(4-ベンジルピペラジン-1-イル) プロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン・マレイン酸塩を得た。融点 190-192℃ (分解)

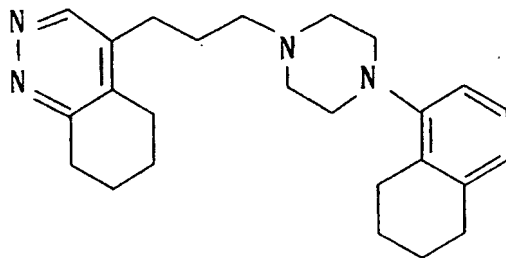
## 実施例 132



3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル) プロピオン酸と4-(4-(4-(4-フルオロフェニル)フェニルメチレン)ピペリジン-1-イル)プロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.73-1.99 (6H, m), 2.30-2.53 (10H, m), 2.65-2.79 (4H, m), 2.80-2.93 (2H, m), 6.90-7.17 (5H, m), 7.15-7.33 (4H, m), 8.82 (1H, s)

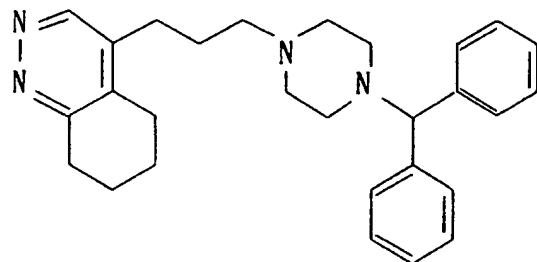
## 実施例 1 3 3



1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチル) ピペラジン塩酸塩と 30%ホルムアルデヒド水、無水酢酸を60℃で30分間加熱攪拌する。反応液に4-アセチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリンを加えて更に加熱攪拌する。反応終了後、溶媒を減圧で留去し、得られた残渣に炭酸カリウム水を加え、酢酸エチルで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付すことで4-(3-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチル) ピペラジン-1-イル) プロピオニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリンを得る。この化合物をメタノールとクロロホルムの混合溶媒に溶解し、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウムを加え、攪拌する。反応終了後、溶媒を減圧で留去し、得られた残渣に炭酸カリウム水を加え、酢酸エチルで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付すことで4-(1-ヒドロキシ-3-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチル) ピペラジン-1-イル) プロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリンを得る。ヨウ化ナトリウムをアセトニトリルに溶解させ、塩化トリメチルシランを加えて室温で10分間攪拌する。反応液に4-(1-ヒドロキシ-3-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチル) ピペラジン-1-イル) プロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリンを加え、加熱環流する。反応終了後、チオ硫酸ナトリウム水、および炭酸カリウム水を加え、酢酸エチルで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で留去し、

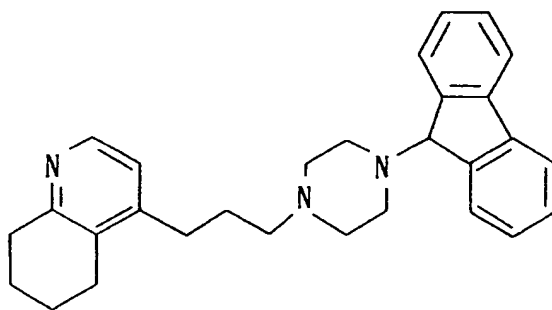
得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付すことで4-(3-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチル)ピペラジン-1-イル)プロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリンを得る。

#### 実施例 134



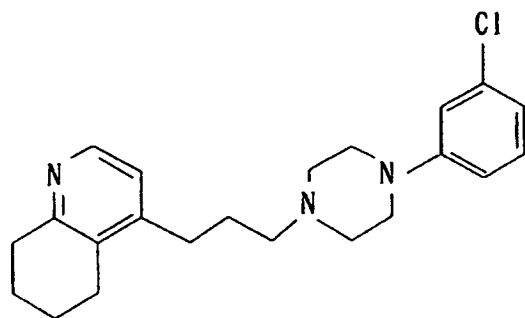
1-(ジフェニルメチル)ピペラジン塩酸塩と4-アセチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリンを用いて実施例133と同様の操作で4-(3-(4-(ジフェニルメチル)ピペラジン-1-イル)プロピオニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリンを得る。この化合物を用いて実施例133と同様の操作で4-(1-ヒドロキシ-3-(4-(ジフェニルメチル)ピペラジン-1-イル)プロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリンを得る。この化合物を用いて実施例133と同様の操作で4-(3-(4-(ジフェニルメチル)ピペラジン-1-イル)プロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリンを得る。

#### 実施例 135



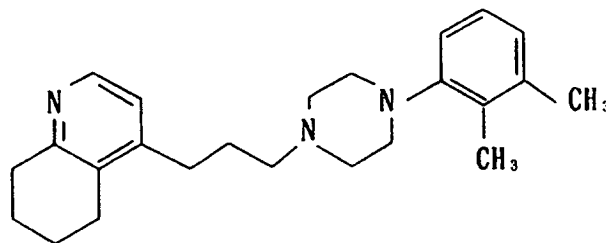
4-(3-クロロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンと1-(フルオレン-9-イル)ピペラジンとを用いて実施例123と同様の操作で4-(3-(4-(フルオレン-9-イル)ピペラジン-1-イル)プロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンを得た。融点151-153℃

#### 実施例136



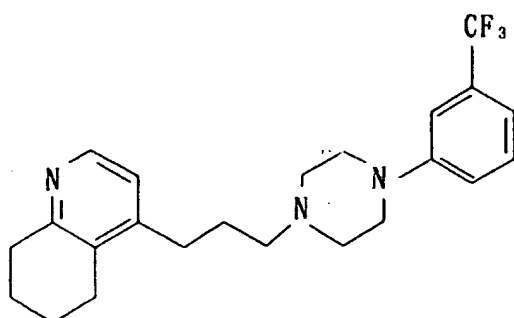
4-(3-クロロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンと1-(3-クロロフェニル)ピペラジンとを用いて実施例123と同様の操作で4-(3-(4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)プロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンを得る。

#### 実施例137



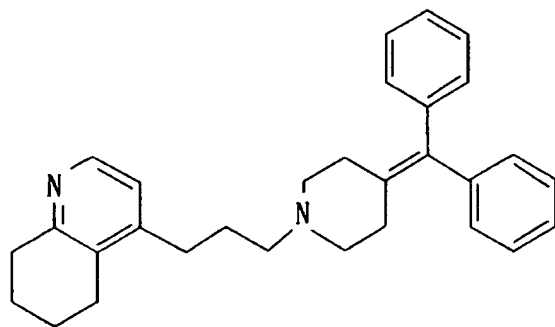
4-(3-クロロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンと1-(2,3-ジメチルフェニル)ピペラジンとを用いて実施例123と同様の操作で4-(3-(4-(2,3-ジメチルフェニル)ピペラジン-1-イル)プロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンを得る。

## 実施例 138



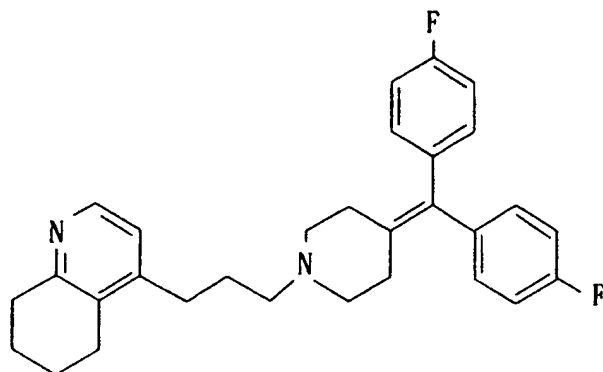
4-(3-クロロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンと1-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジンとを用いて実施例123と同様の操作で4-(3-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-イル)プロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンを得る。

## 実施例 139



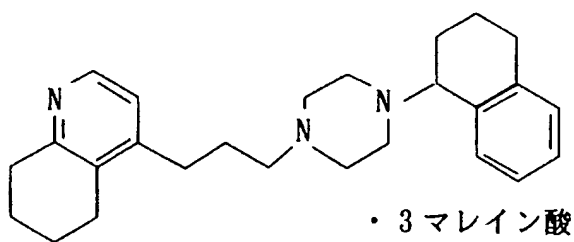
4-(3-クロロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンと4-(ジフェニルメチレン)ピペリジンとを用いて実施例123と同様の操作で4-(3-(4-(ジフェニルメチレン)ピペリジン-1-イル)プロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンを得る。

## 実施例 1 4 0



4-(3-クロロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンと4-(ビス(4-フルオロフェニル)メチレン)ピペリジンとを用いて実施例123と同様の操作で4-(3-(4-(ビス(4-フルオロフェニル)メチレン)ピペリジン-1-イル)プロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンを得る。

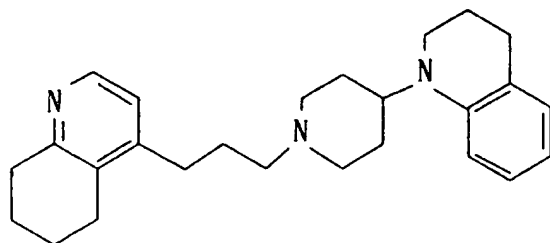
## 実施例 1 4 1



4-(3-クロロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンと1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチル)ピペラジンとを用いて実施例123と同様の操作で4-(3-(4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチル)ピペラジン-1-イル)プロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン・3マレイン酸塩を得た。融点174-176℃(分解)

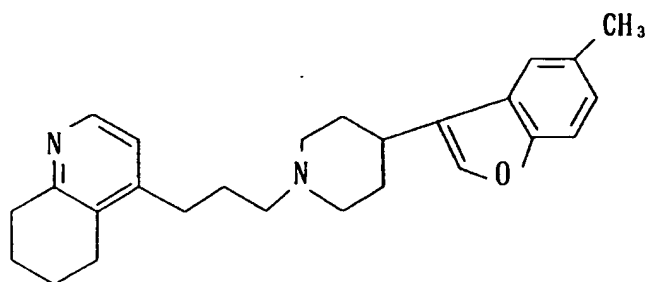


## 実施例 1 4 2



4-(3-クロロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンと4-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イル) ピペリジンとを用いて実施例 1 2 3 と同様の操作で4-(3-(4-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イル) ピペリジン-1-イル) プロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンを得た。融点 138-140℃

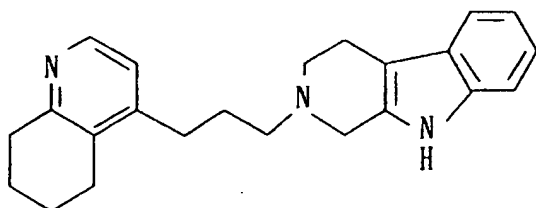
## 実施例 1 4 3



4-(3-クロロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンと4-(5-メチル-1-ベンゾフラン-3-イル) ピペリジンとを用いて実施例 1 2 3 と同様の操作で4-(3-(4-(5-メチル-1-ベンゾフラン-3-イル) ピペリジン-1-イル) プロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンを得た。

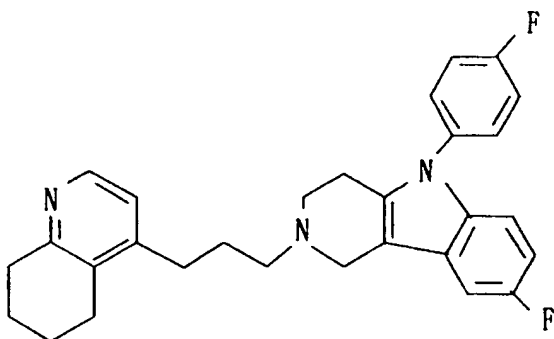
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.73-1.93 (8H, m), 1.99-2.18 (4H, m), 2.37-2.77 (10H, m), 2.89-3.10 (4H, m), 6.92 (1H, d,  $J=5\text{ Hz}$ ), 7.05-7.13 (1H, m), 7.30-7.41 (3H, m), 8.26 (1H, d,  $J=5\text{ Hz}$ )

## 実施例 1 4 4



4-(3-クロロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンと1,2,3,4-テトラヒドロ-β-カルボリンとを用いて実施例123と同様の操作で4-(3-(1,2,3,4-テトラヒドロ-β-カルボリン-2-イル)プロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンを得る。

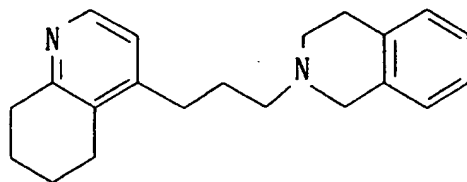
## 実施例 1 4 5



4-(3-クロロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンと1,2,3,4-テトラヒドロ-8-フルオロ-5-(4-フルオロフェニル)-γ-カルボリンとを用いて実施例123と同様の操作で4-(3-(1,2,3,4-テトラヒドロ-8-フルオロ-5-(4-フルオロフェニル)-γ-カルボリン-2-イル)プロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンを得た。

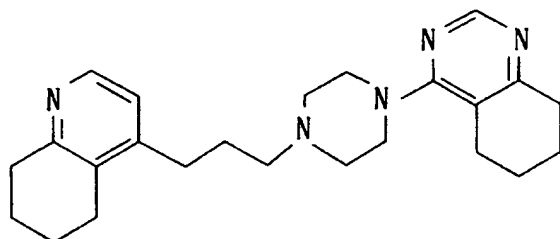
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.75-2.01 (6H, m), 2.58-3.00 (12H, m), 3.73 (2H, s), 6.79-7.37 (8H, m), 8.28 (1H, d,  $J=5\text{ Hz}$ )

## 実施例 1 4 6



4-(3-クロロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンと1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンとを用いて実施例123と同様の操作で4-(3-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)プロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンを得る。

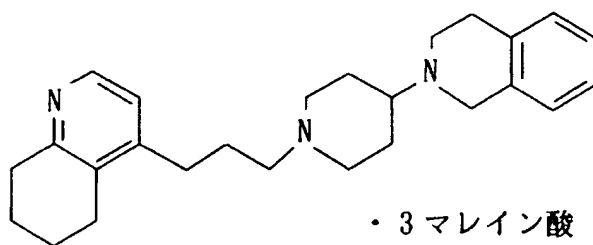
## 実施例 1 4 7



4-(3-クロロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンと4-(5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)ピペラジンとを用いて実施例123と同様の操作で4-(3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンを得た。

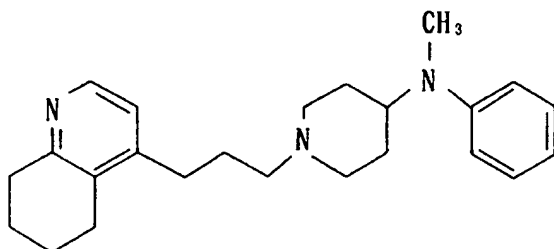
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.66-2.05 (10H, m), 2.39-2.98 (16H, m), 3.41 (4H, t,  $J=5\text{ Hz}$ ), 6.91 (1H, d,  $J=5\text{ Hz}$ ), 8.26 (1H, d,  $J=5\text{ Hz}$ ), 8.54 (1H, s)

## 実施例 1 4 8



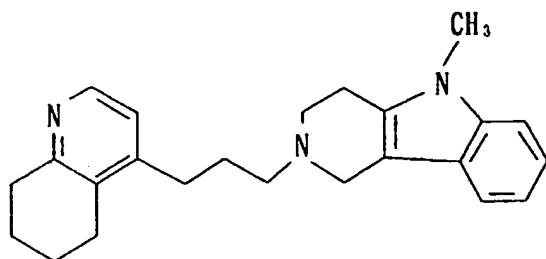
4-(3-クロロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンと4-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)ピペリジンとを用いて実施例123と同様の操作で4-(3-(4-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン・3マレイン酸塩を得た。融点194-196℃(分解)

#### 実施例149



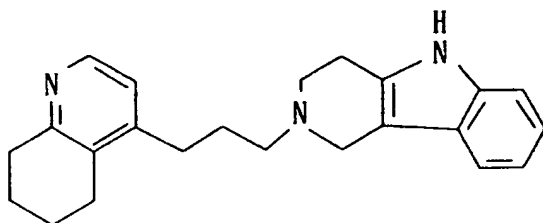
4-(3-クロロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンと4-(N-メチル-N-フェニルアミノ)ピペリジンとを用いて実施例123と同様の操作で4-(3-(4-(N-メチル-N-フェニルアミノ)ピペリジン-1-イル)プロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンを得た。融点79-81℃

## 実施例 150



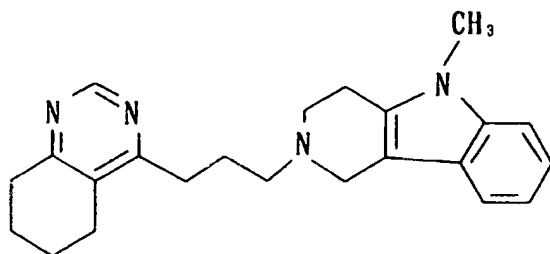
4-(3-クロロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンと1,2,3,4-テトラヒドロ-5-メチル-γ-カルボリンとを用いて実施例123と同様の操作で4-(3-(1,2,3,4-テトラヒドロ-5-メチル-γ-カルボリン-2-イル)プロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンを得る。

## 実施例 151



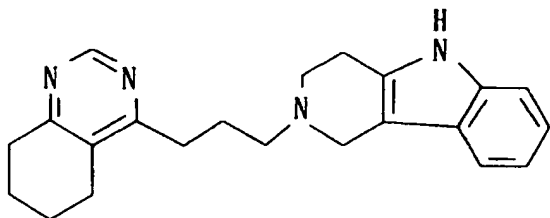
4-(3-クロロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンと1,2,3,4-テトラヒドロ-γ-カルボリンとを用いて実施例123と同様の操作で4-(3-(1,2,3,4-テトラヒドロ-γ-カルボリン-2-イル)プロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンを得る。

## 実施例 152



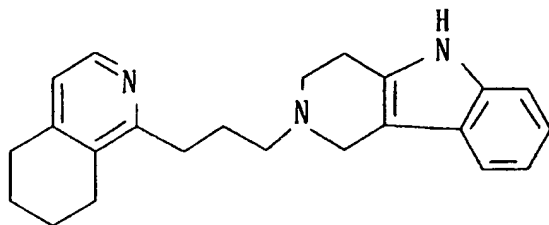
3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル) プロピオン酸と1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5-メチル-γ-カルボリンとを実施例82と同様にして反応させ、4-(3-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5-メチル-γ-カルボリン-2-イル) プロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

## 実施例 153



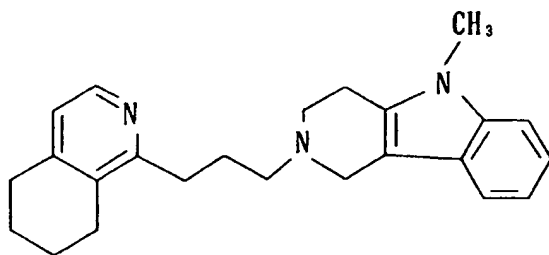
3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル) プロピオン酸と1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-γ-カルボリンとを実施例82と同様にして反応させ、4-(3-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-γ-カルボリン-2-イル) プロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

## 実施例 154



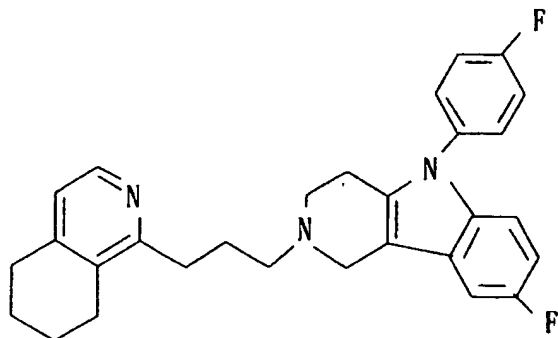
1-(3-クロロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリンと1,2,3,4-テトラヒドロ- $\gamma$ -カルボリンとを用いて実施例121と同様の操作で1-(3-(1,2,3,4-テトラヒドロ- $\gamma$ -カルボリン-2-イル)プロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリンを得る。

## 実施例 155



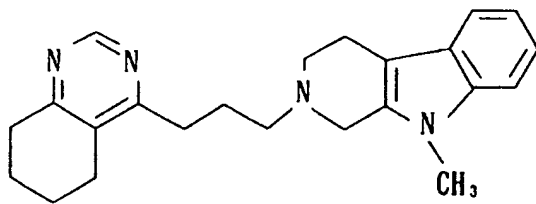
1-(3-クロロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリンと1,2,3,4-テトラヒドロ-5-メチル- $\gamma$ -カルボリンとを用いて実施例121と同様の操作で1-(3-(1,2,3,4-テトラヒドロ-5-メチル- $\gamma$ -カルボリン-2-イル)プロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリンを得る。

## 実施例 1 5 6



1-(3-(クロロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリンと1,2,3,4-テトラヒドロ-8-フルオロ-5-(4-フルオロフェニル)- $\gamma$ -カルボリンとを用いて実施例 1 2 1 と同様の操作で1-(3-(1,2,3,4-テトラヒドロ-8-フルオロ-5-(4-フルオロフェニル)- $\gamma$ -カルボリン-2-イル)プロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリンを得る。

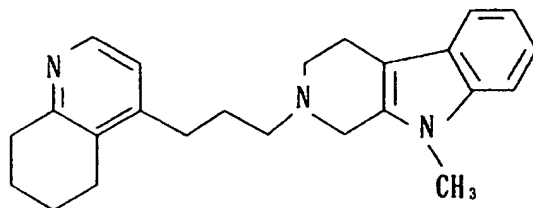
## 実施例 1 5 7



3-(5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)プロピオン酸と1,2,3,4-テトラヒドロ-9-メチル- $\beta$ -カルボリンとを実施例 8 2 と同様にして反応させ、4-(3-(1,2,3,4-テトラヒドロ-9-メチル- $\beta$ -カルボリン-2-イル)プロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

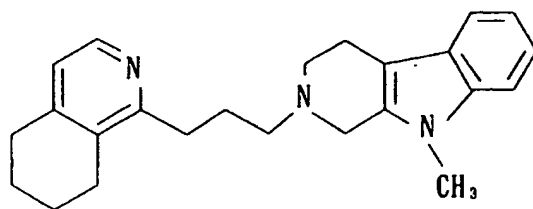


## 実施例 1 5 8



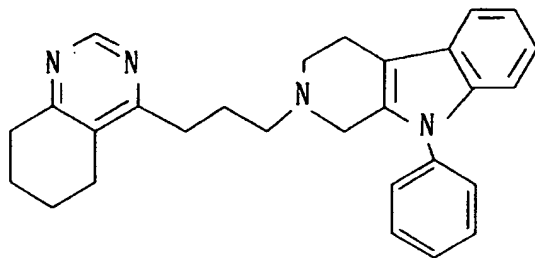
4-(3-クロロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンと1,2,3,4-テトラヒドロ-9-メチル- $\beta$ -カルボリンとを用いて実施例123と同様の操作で4-(3-(1,2,3,4-テトラヒドロ-9-メチル- $\beta$ -カルボリン-2-イル)プロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンを得る。

## 実施例 1 5 9



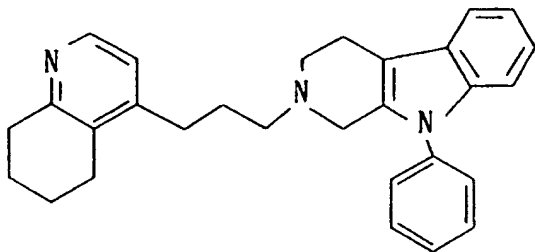
1-(3-クロロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリンと1,2,3,4-テトラヒドロ-9-メチル- $\beta$ -カルボリンとを用いて実施例121と同様の操作で1-(3-(1,2,3,4-テトラヒドロ-9-メチル- $\beta$ -カルボリン-2-イル)プロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリンを得る。

## 実施例 160



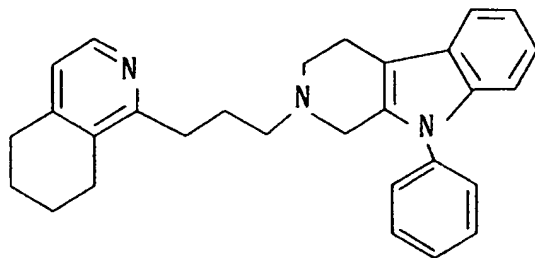
3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル) プロピオン酸と1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9-フェニル- $\beta$ -カルボリンとを実施例82と同様にして反応させ、4-(3-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9-フェニル- $\beta$ -カルボリン-2-イル) プロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

## 実施例 161



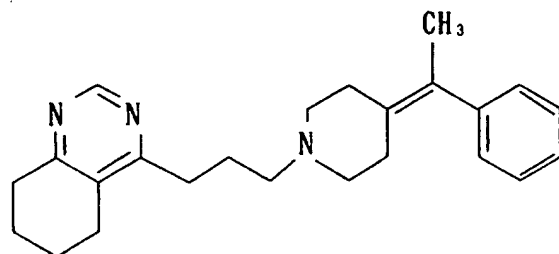
4-(3-クロロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンと1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9-フェニル- $\beta$ -カルボリンとを用いて実施例123と同様の操作で4-(3-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9-フェニル- $\beta$ -カルボリン-2-イル) プロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンを得る。

## 実施例 162



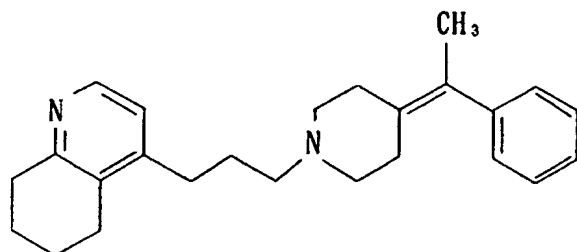
1-(3-(3-クロロプロピル)-5,6,7,8-テトラハイドロイソキノリンと1,2,3,4-テトラヒドロ-9-フェニル- $\beta$ -カルボリンとを用いて実施例121と同様の操作で1-(3-(1,2,3,4-テトラヒドロ-9-フェニル- $\beta$ -カルボリン-2-イル)プロピル)-5,6,7,8-テトラハイドロイソキノリンを得る。

## 実施例 163



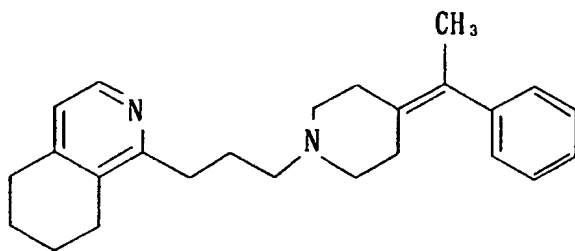
3-(5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)プロピオン酸と4-((1-フェニル)エチリデン)ピペリジンとを実施例82と同様にして反応させ、4-(3-(4-((1-フェニル)エチリデン)ピペリジン-1-イル)プロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリンを得る。

## 実施例 164



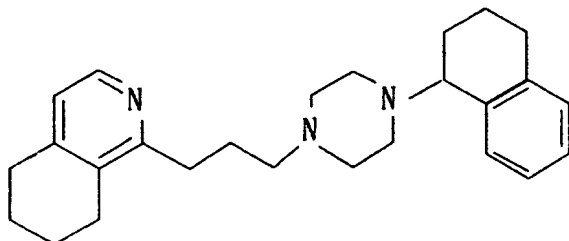
4-(3-(クロロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンと4-((1-フェニル)エチリデン)ピペリジンとを用いて実施例123と同様の操作で4-(3-(4-((1-フェニル)エチリデン)ピペリジン-1-イル)プロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンを得る。

## 実施例 165



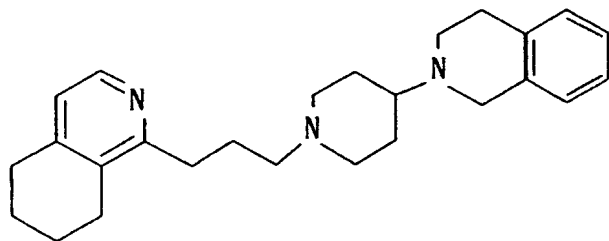
1-(3-(クロロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリンと4-((1-フェニル)エチリデン)ピペリジンとを用いて実施例121と同様の操作で1-(3-(4-((1-フェニル)エチリデン)ピペリジン-1-イル)プロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリンを得る。

## 実施例 1 6 6



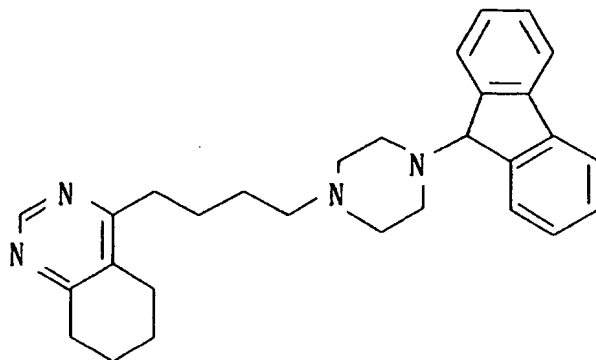
1-(3-クロロプロピル)-5,6,7,8-テトラハイドロイソキノリンと1-(1,2,3,4-テトラハイドロ-1-ナフチル)ピペラジンとを用いて実施例 1 2 1 と同様の操作で1-(3-(4-(1,2,3,4-テトラハイドロ-1-ナフチル)ピペラジン-1-イル)プロピル)-5,6,7,8-テトラハイドロイソキノリンを得る。

## 実施例 1 6 7



1-(3-クロロプロピル)-5,6,7,8-テトラハイドロイソキノリンと4-(1,2,3,4-テトラハイドロイソキノリン-2-イル)ピペリジンとを用いて実施例 1 2 1 と同様の操作で1-(3-(4-(1,2,3,4-テトラハイドロイソキノリン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピル)-5,6,7,8-テトラハイドロイソキノリンを得る。

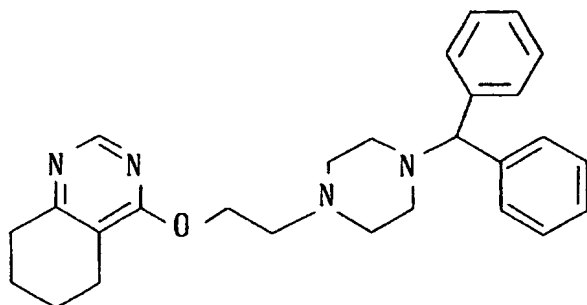
## 実施例 168



4-(5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル) 酪酸と1-(フルオレン-9-イル) ピペラジンとを実施例82と同様にして反応させ、4-(4-(4-(フルオレン-9-イル) ピペラジン-1-イル) ブチル)-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48-1.92 (10H, m), 2.30-2.53 (4H, m), 2.58-2.75 (8H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 4.84 (1H, s), 7.26 (2H, m), 7.19-7.39 (4H, m), 7.64 (1H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 8.80 (1H, s)

## 実施例 169



4-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンと1-(ジフェニルメチル)-4-(2-クロロエチル)ピペラジンをを用いて実施例24と同様の操作で4-((2-(4-(ジフェニルメチル)ピペラジン-1-イル)エチル)オキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60-1.86 (6H, m), 2.20-2.70 (12H, m), 3.95 (2H, t,  $J=6\text{ Hz}$ ), 4.19 (1H, s), 7.12-7.32 (6H, m), 7.32-7.46 (4H, m), 7.92 (1H, s)

#### 製剤処方例1

実施例1の化合物0.5部、乳糖2.5部、結晶セルロース3.5部およびコーンスターチ3部とをよく混和したのち、コーンスターチ2部で製した結合剤とよく練合する。この練合物を16メッシュで篩過し、オーブン中50℃で乾燥後、24メッシュで篩過する。得られる練合粉体とコーンスターチ8部、結晶セルロース1.1部およびタルク9部とをよく混合したのち圧搾打錠して1錠当たり有効成分0.5mg含有の錠剤を得る。

#### 製剤処方例2

実施例1の化合物1.0mgと塩化ナトリウム9.0mgを注射用水にて溶解し、濾過して発熱物質を除去し、濾液を無菌下にアンプルに移し、殺菌後、溶融密封することにより有効成分1.0mg含有注射剤を得る。

一般式(1)の化合物の優れた薬理活性は以下に示す一連の試験によって証明される。

#### 実験例1: $\text{D}_2$ 受容体に対する親和性; $^3\text{H}$ -スピペロン結合

粗シナプス膜調製および結合実験はクリーズ(I. Creese)らの方法〔ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー, 第46巻, 377頁(1977)〕に準じて行った。凍結保存したラット線条体から粗シナプス膜を調製し、膜標本と $^3\text{H}$ -スピペロンを被験化合物存在下で37℃で20分反応させた。反応終了後、ただちにワットマンGF/Bフィルター(商品名)で吸引濾過しフ

フィルター上の放射能活性は液体シンチレーションカウンターで測定した。非特異的結合量は  $100 \mu\text{M}$  (±) −スルピリド存在下で求めた。試験化合物の 50% 抑制濃度 ( $\text{IC}_{50}$ ) を非線形回帰より算出し、阻害定数 ( $K_i$  値) を求めた。実験例 2 :  $D_1$  受容体に対する親和性 ;  $^3\text{H}$ −スピペロン結合

$D_1$  受容体発現細胞膜標本と  $^3\text{H}$ −スピペロンを被験化合物存在下で  $27^\circ\text{C}$ 、2 時間インキュベートした。反応終了後、ただちにワットマン GF/B フィルター (商品名) で吸引濾過し、フィルター上の放射能活性は液体シンチレーションカウンターで測定した。非特異的結合量は  $10 \mu\text{M}$  ハロペリドール存在下で求めた。試験化合物の 50% 抑制濃度 ( $\text{IC}_{50}$ ) を非線形回帰より算出し、阻害定数 ( $K_i$  値) を求めた。

実験例 1、2 の結果、本発明化合物の  $D_1$  受容体に対する  $K_i$  値は  $0.01 \sim 1 \text{ nM}$  を示したが、 $D_2$  受容体に対しては  $5 \text{ nM}$  以上であった。従って、本発明化合物は  $D_2$  受容体よりも  $D_1$  受容体により強い親和性を有することが確認された。

実験例 3 :  $5\text{-HT}_2$  受容体に対する親和性 ;  $^3\text{H}$ −ケタンセリン結合

粗シナプス膜調製および結合実験はレイセン (Leysen J. E.) らの方法 [モレキュラー・ファーマコロジー, 第 21 巻, 301 頁 (1982)] に準じて行った。凍結保存したラット大脳皮質から粗シナプス膜を調製し、膜標本と  $^3\text{H}$ −ケタンセリンを被験化合物存在下で  $37^\circ\text{C}$ 、20 分間インキュベートした。反応終了後、ただちにワットマン GF/B フィルター (商品名) で吸引濾過し、フィルター上の放射能活性は液体シンチレーションカウンターで測定した。非特異的結合量は  $10 \mu\text{M}$  ミアンセリン存在下で求めた。試験化合物の 50% 抑制濃度 ( $\text{IC}_{50}$ ) を非線形回帰より算出し、阻害定数 ( $K_i$  値) を求めた。

その結果、本発明化合物は  $5\text{-HT}_2$  受容体に  $0.1 \sim 100 \text{ nM}$  の強い親和性を示した。

実験例 4 : アドレナリン  $\alpha_1$  受容体に対する親和性 ;  $^3\text{H}$ −ブラゾシン結合

粗シナプス膜調製および結合実験は [ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・ファ



ーマコロジー, 第55巻, 323頁(1979))に準じて行った。凍結保存したラット脳組織から粗シナプス膜を調製し、膜標本と $^3\text{H}$ -プラゾシンを被験化合物存在下で $25^{\circ}\text{C}$ , 30分間インキュベートした。反応終了後、ただちにワットマンGF/Bフィルター(商品名)で吸引濾過し、フィルター上の放射能活性は液体シンチレーションカウンターで測定した。非特異的結合量は $1\mu\text{M}$ プラゾシン存在下で求めた。試験化合物の50%抑制濃度( $\text{IC}_{50}$ )を非線形回帰より算出し、阻害定数( $\text{K}_i$ 値)を求めた。

その結果、本発明化合物は $\alpha_1$ 受容体に $0.1\sim 100\text{ nM}$ の強い親和性を示した。

実験例5: ムスカリン $\text{M}_1/\text{M}_2$ 受容体に対する親和性;  $^3\text{H}$ -QNB結合

粗シナプス膜調製および結合実験はヤマムラ、シュナイダー(Yamamura, Snyder)らの方法[モレキュラー・ファーマコロジー, 第10巻, 861頁(1974))に準じて行った。凍結保存したラット大脳皮質から粗シナプス膜を調製し、膜標本と $^3\text{H}$ -QNBを被験化合物存在下で $37^{\circ}\text{C}$ , 12分間インキュベートした。反応終了後、ただちにワットマンGF/Bフィルター(商品名)で吸引濾過し、フィルター上の放射能活性は液体シンチレーションカウンターで測定した。非特異的結合量は $1\mu\text{M}$ アトロピン存在下で求めた。試験化合物の50%抑制濃度( $\text{IC}_{50}$ )を非線形回帰より算出し、阻害定数( $\text{K}_i$ 値)を求めた。

その結果、本発明化合物はムスカリン $\text{M}_1/\text{M}_2$ 受容体に $0.1\sim 100\text{ nM}$ の強い親和性を示した。

実験例6: マウス抗メタンフェタミン作用(主効果)

実験には、雄性ddYマウス(20-30g、4週齢)を、1群15匹として使用した。マウスに試験化合物を経口投与1時間後に、メタンフェタミン $1\text{ mg/kg}$ 生理食塩水溶液を皮下投与して、直ちに、1対の赤外線ビームを装着した内寸 $25\times 15\times 14$ (高さ)cmの測定装置内に置いた。観察開始10から40分後までの30分間の赤外線ビームの遮断回数を、メタンフェタミンで誘発さ

れる運動量亢進の指標として、試験化合物の抑制作用の  $ED_{50}$  値を算出した。

その結果、本発明化合物は、 $ED_{50}$  値が  $1.0 \text{ mg/kg (p.o.)}$  以下の強い活性を示した。

#### 実験例 7：カタレプシー惹起作用（副作用）

実験には、雄性 ddY マウス（20–30 g、4 週齢）を、1 群 8 匹として使用した。マウスに試験化合物を投与して、1, 3, 5 および 7 時間後に、4 cm の高さに水平方向に固定した bar に前肢をかけ、体姿勢が約 45 度になるような姿勢を保持する時間（カタレプシー時間）を、最高 30 秒まで測定した。試験化合物のカタレプシー惹起作用の強度は、各投与量での 4 測定ポイントのカタレプシー時間を合計（sum 値とする）して、その平均値が 10 秒となる投与量を回帰して  $ED_{10}$  値を算出することによって評価した。

その結果、本発明化合物の  $ED_{10}$  値は  $20 \text{ mg/kg}$  以上であり、カタレプシー惹起作用が弱いことが判明した。

#### 実験例 8：急性毒性

5 週齢の SD 系雌性ラット 4 匹に本発明化合物  $50 \text{ mg/kg}$  を経口投与したところ、何ら死亡例は観察されなかった。

本発明の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩は、 $D_2$  受容体よりも  $D_4$  受容体に対し強い遮断作用を有するだけでなく、ドパミン受容体以外の受容体、例えばムスカリン  $M_1$ 、セロトニン-2 ( $5-HT_2$ )、アドレナリン  $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$  受容体に対しても高い親和性を有する。また、本発明化合物は、抗メタンフェタミン作用等の抗精神病薬として必要な薬理作用を示し、一方、錐体外路系副作用を知る上での指標となるマウスのカタレプシー惹起作用を検討したところ、非常に弱い作用を示したことから、本発明化合物は主効果と副作用の乖離が大きいことが明らかとなった。

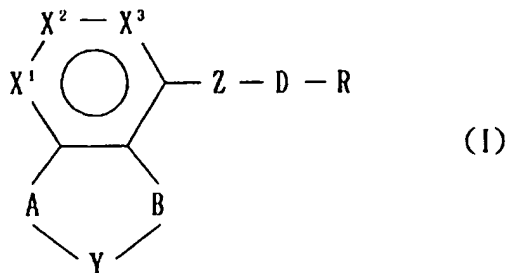
以上のことから、本発明化合物は精神分裂病の急性期に特徴的な幻覚、妄想などを中心とした陽性症状のみならず、感情鈍麻や無為、自閉などの陰性症状に対しても効果を示す有用な抗精神病薬である。また  $D_2$  受容体遮断作用のみを有する従

来の抗精神病薬を投与した場合に見られる、錐体外路症状や内分泌異常といった副作用が軽減された安全性の高い抗精神病薬として有用である。本発明化合物は精神分裂病などの疾患の治療薬として用いることができる。

本出願は、日本で出願された平成 8 年特許願第 1 4 9 6 2 0 号を基礎としており、それらの内容は本明細書に全て包含されるものとする。

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I)



〔式中、X<sup>1</sup> - X<sup>2</sup> - X<sup>3</sup> は、

N - C (R<sup>1</sup>) - N、

C (R<sup>1</sup>) - C (R<sup>2</sup>) - N、

N - C (R<sup>1</sup>) - C (R<sup>2</sup>)、

C (R<sup>1</sup>) - N - C (R<sup>2</sup>)、および

N - N - C (R<sup>1</sup>)

のいずれかから選ばれる窒素原子を1～2個有する含窒素芳香6員環の一部を構成する。

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は同一または異なって水素、アルキル、ヒドロキシ、アミノ、アリールアルキル、または置換基を有してもよいアリールもしくはヘテロアリールを示す。

Aは任意の位置に置換基R<sup>3</sup> (R<sup>3</sup>は水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノまたはアルキルアミノを示す。)を有することのできる炭素数1～4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示す。

Yは存在しないか、または酸素原子、硫黄原子、SO、SO<sub>2</sub>もしくはN-R<sup>4</sup> (R<sup>4</sup>は水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはアシルを示す。)を示す。

Bは任意の位置に置換基R<sup>3a</sup> (R<sup>3a</sup>は水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノまたはアルキルアミノを示す。)を有することのできる炭素数1～4

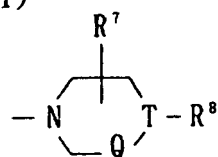
個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示す。

Zは酸素原子、硫黄原子、SO、SO<sub>2</sub>、N-R<sup>5</sup> (R<sup>5</sup>は水素、アルキルまたはアリールアルキルを示す。)、CH(OH)、C=OまたはCH<sub>2</sub>を示す。

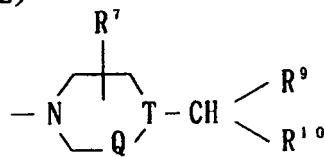
Dは炭素数1～8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示す。

Rは式(1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7)、(8)、(9)の群から選ばれる基を示す。

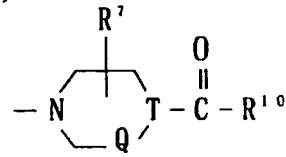
(1)



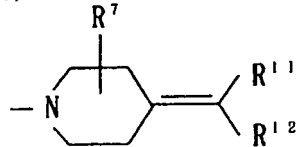
(2)



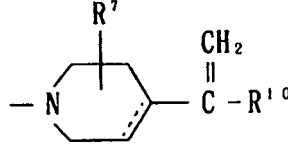
(3)



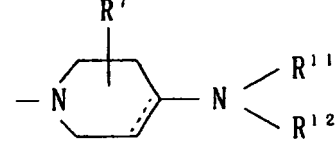
(4)



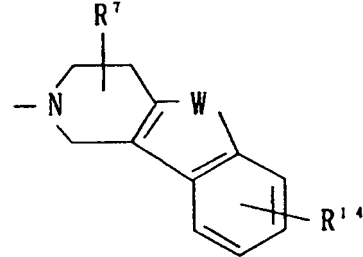
(5)



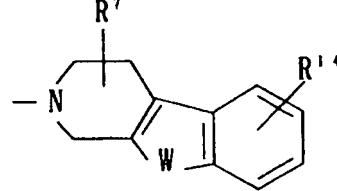
(6)



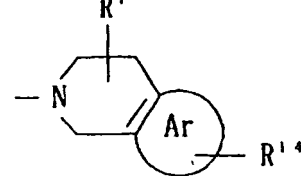
(7)



(8)



(9)



(式中、Q-TはCH<sub>2</sub>-N、CH<sub>2</sub>-CHまたはCH=Cを示す。

R<sup>7</sup>は水素またはアルキルを示す。

R<sup>8</sup>は置換基を有してもよい芳香族炭化水素基または複素環基を示す。

R<sup>9</sup>は水素原子、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、炭素数3～8のシクロアルキル、または置換基を有してもよいアリールもしくはヘテロアリールを示す。ただし、式(2)においてQ-TがCH<sub>2</sub>-Nのとき、R<sup>9</sup>は水素原子、アルキル

ル、炭素数 3～8 のシクロアルキル、または置換基を有してもよいアリールもしくはヘテロアリールを示す。

$R^{10}$  はアルキル、炭素数 3～8 のシクロアルキル、または置換基を有してもよいアリールもしくはヘテロアリールを示す。

式 (5) と (6) において点線と実線で表される結合は単結合または二重結合を示す。

$R^{11}$  は水素原子、アルキル、炭素数 3～8 のシクロアルキル、または置換基を有してもよいアリールもしくはヘテロアリールを示す。

$R^{12}$  はアルキル、炭素数 3～8 のシクロアルキル、または置換基を有してもよいアリールもしくはヘテロアリールを示す。

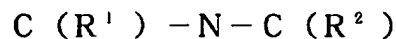
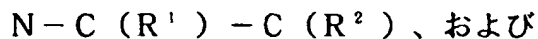
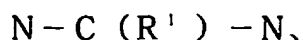
W は酸素原子、硫黄原子または  $N-R^{13}$  ( $R^{13}$  は水素原子、アルキル、または置換基を有してもよいアリールもしくはヘテロアリールを示す。) を示す。

$R^{14}$  は水素原子、アルキル、アルコキシ、トリフルオロメチル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルアミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノまたはニトロを示す。

A r は芳香環または芳香族複素環を示す。) ]

により表される縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容する塩。

2. 一般式 (I) において、 $X^1 - X^2 - X^3$  は、



のいずれかから選ばれる窒素原子を 1～2 個有する含窒素芳香 6 員環の一部を構成する。

$R^1$ 、 $R^2$  は同一または異なって水素またはアルキルを示す。

A は任意の位置に置換基  $R^3$  ( $R^3$  は水素またはアルキルを示す。) を有する

ことのできる炭素数 1 ～ 4 個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示す。

Y は存在しないか、または酸素原子または硫黄原子を示す。

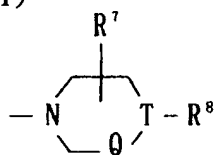
B は任意の位置に置換基  $R^{3a}$  ( $R^{3a}$  は水素またはアルキルを示す。) を有することのできる炭素数 1 ～ 4 個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示す。

Z は酸素原子、 $N-R^5$  ( $R^5$  は水素またはアルキルを示す。) または  $CH_2$  を示す。

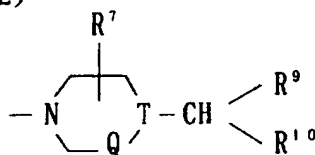
D は炭素数 1 ～ 8 個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示す。

R は式 (1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7)、(8)、(9) の群から選ばれる基を示す。

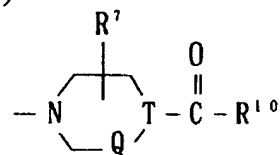
(1)



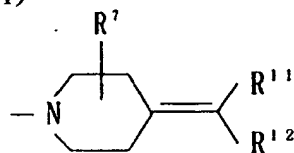
(2)



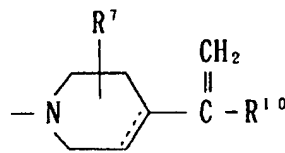
(3)



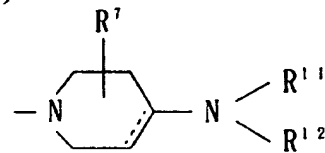
(4)



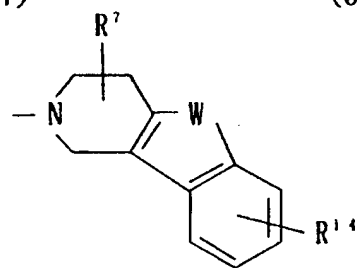
(5)



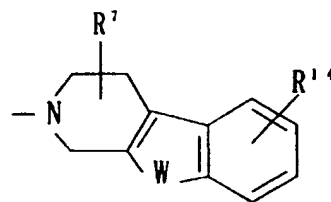
(6)



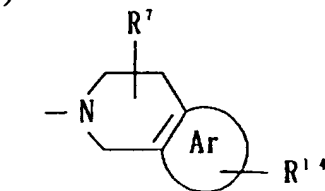
(7)



(8)



(9)



(式中、Q-T は  $CH_2-N$ 、 $CH_2-CH$  または  $CH=C$  を示す。

$R^7$  は水素またはアルキルを示す。

$R^8$  は置換基を有してもよい芳香族炭化水素基または複素環基を示す。

$R^9$  は水素原子、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、炭素数 3～8 のシクロアルキル、または置換基を有してもよいアリールもしくはヘテロアリールを示す。ただし、式 (2) において  $Q-T$  が  $CH_2-N$  のとき、 $R^9$  は水素原子、アルキル、炭素数 3～8 のシクロアルキル、または置換基を有してもよいアリールもしくはヘテロアリールを示す。

$R^{10}$  はアルキル、炭素数 3～8 のシクロアルキル、または置換基を有してもよいアリールもしくはヘテロアリールを示す。

式 (5) と (6) において点線と実線で表される結合は単結合または二重結合を示す。

$R^{11}$  は水素原子、アルキル、炭素数 3～8 のシクロアルキル、または置換基を有してもよいアリールもしくはヘテロアリールを示す。

$R^{12}$  はアルキル、炭素数 3～8 のシクロアルキル、または置換基を有してもよいアリールもしくはヘテロアリールを示す。

$W$  は酸素原子、硫黄原子または  $N-R^{13}$  ( $R^{13}$  は水素原子、アルキル、または置換基を有してもよいアリールもしくはヘテロアリールを示す。) を示す。

$R^{14}$  は水素原子、アルキル、アルコキシ、トリフルオロメチル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルアミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノまたはニトロを示す。

$Ar$  は芳香環または芳香族複素環を示す。)

である請求の範囲 1 に記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

3. 一般式 (I) において、 $X^1-X^2-X^3$  は、



のいずれかから選ばれる窒素原子を 1～2 個有する含窒素芳香 6 員環の一部を構成する。



$R^1$ 、 $R^2$  は同一または異なって水素またはアルキルを示す。

Aは任意の位置に置換基 $R^3$  ( $R^3$  は水素またはアルキルを示す。)を有することのできる炭素数1～4個を有する直鎖アルキレンを示す。

Yは存在しないか、または酸素原子または硫黄原子を示す。

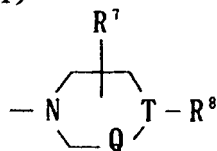
Bは任意の位置に置換基 $R^{3a}$  ( $R^{3a}$ は水素またはアルキルを示す。)を有することのできる炭素数1～4個を有する直鎖アルキレンを示す。

Zは酸素原子、 $N-R^5$  ( $R^5$  は水素またはアルキルを示す。)または $CH_2$ を示す。

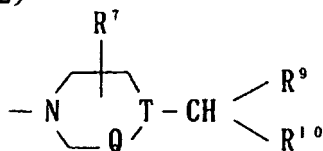
Dは炭素数1～8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示す。

Rは式(1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7)、(8)、(9)の群から選ばれる基を示す。

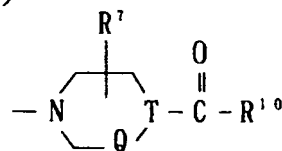
(1)



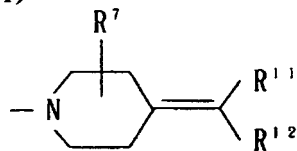
(2)



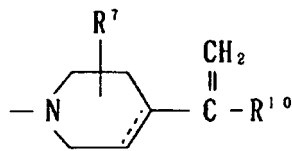
(3)



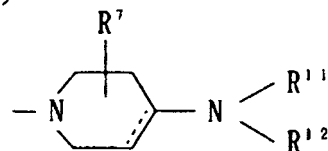
(4)



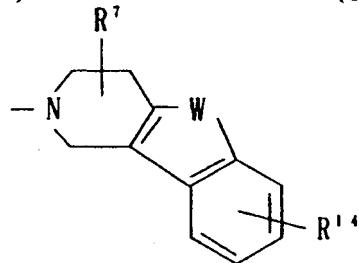
(5)



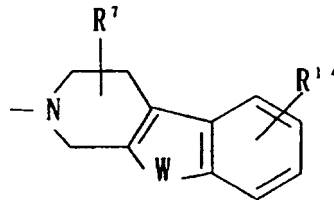
(6)



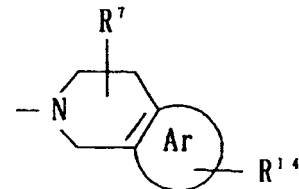
(7)



(8)



(9)



(式中、Q-Tは $CH_2-CH_2$ 、 $CH_2-N$ 、 $CH_2-CH$ または $CH=C$ を示す。

$R^7$  は水素またはアルキルを示す。

$R^8$  は置換基を有してもよい芳香族炭化水素基または複素環基を示す。

$R^9$  は水素原子、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、炭素数 3～8 のシクロアルキル、または置換基を有してもよいアリールもしくはヘテロアリールを示す。ただし、式 (2) において  $Q-T$  が  $CH_2-N$  のとき、 $R^9$  は水素原子、アルキル、炭素数 3～8 のシクロアルキル、または置換基を有してもよいアリールもしくはヘテロアリールを示す。

$R^{10}$  はアルキル、炭素数 3～8 のシクロアルキル、または置換基を有してもよいアリールもしくはヘテロアリールを示す。

式 (5) と (6) において点線と実線で表される結合は単結合または二重結合を示す。

$R^{11}$  は水素原子、アルキル、炭素数 3～8 のシクロアルキル、または置換基を有してもよいアリールもしくはヘテロアリールを示す。

$R^{12}$  はアルキル、炭素数 3～8 のシクロアルキル、または置換基を有してもよいアリールもしくはヘテロアリールを示す。

$W$  は酸素原子、硫黄原子または  $N-R^{13}$  ( $R^{13}$  はアルキル、または置換基を有してもよいアリールもしくはヘテロアリールを示す。) を示す。

$R^{14}$  は水素原子、アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノまたはニトロを示す。

$Ar$  は芳香環または芳香族複素環を示す。)

である請求の範囲 1 に記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

4. 一般式 (I) において、 $X^1-X^2-X^3$  は、



で表され、窒素原子を 2 個有する含窒素芳香 6 員環の一部を構成する。

$R^1$  は水素またはアルキルを示す。

$A$  は炭素数 1～4 個を有する直鎖アルキレンを示す。

Yは存在しないか、または酸素原子を示す。

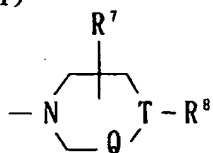
Bは炭素数1～4個を有する直鎖アルキレンを示す。

Zは酸素原子、N-R<sup>5</sup> (R<sup>5</sup>は水素またはアルキルを示す。) またはCH<sub>2</sub>を示す。

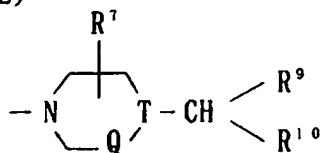
Dは炭素数1～8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示す。

Rは式(1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7)、(8)の群から選ばれる基を示す。

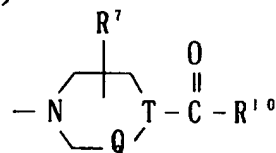
(1)



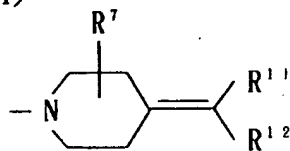
(2)



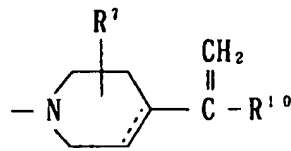
(3)



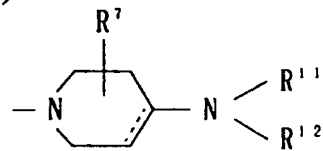
(4)



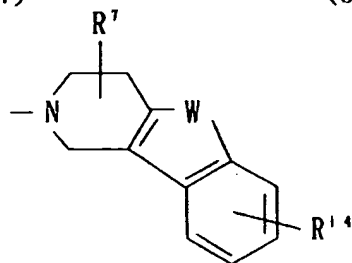
(5)



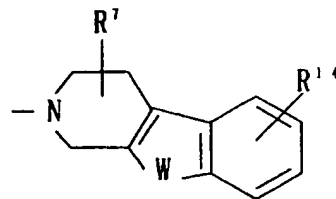
(6)



(7)



(8)



(式中、Q-TはCH<sub>2</sub>-N、CH<sub>2</sub>-CHまたはCH=Cを示す。

R<sup>7</sup>は水素またはアルキルを示す。

R<sup>8</sup>は置換基を有してもよい芳香族炭化水素基または複素環基を示す。

R<sup>9</sup>はアルキル、炭素数3～8のシクロアルキル、または置換基を有してもよいアリールもしくはヘテロアリールを示す。

$R^{10}$ は置換基を有してもよいアリールもしくはヘテロアリールを示す。

式(5)と(6)において点線と実線で表される結合は単結合または二重結合を示す。

$R^{11}$ はアルキル、炭素数3～8のシクロアルキル、または置換基を有してもよいアリールもしくはヘテロアリールを示す。

$R^{12}$ は置換基を有してもよいアリールもしくはヘテロアリールを示す。

Wは $N-R^{13}$  ( $R^{13}$ は置換基を有してもよいアリールもしくはヘテロアリールを示す。)を示す。

$R^{14}$ は水素原子、アルキル、トリフルオロメチル、ハロゲンまたはシアノを示す。)

である請求の範囲1に記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

5. 以下の化合物群から選ばれる請求の範囲1に記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

4-((2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン、

4-((2-(4-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン、

4-((2-(4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン、

4-((2-(4-(1-ナフチル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン、

4-((2-(4-(2, 3-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン、

4-((2-(4-(4-クロロフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン、

4 - ( (2 - (4 - (6 - フルオロ - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル) ピペリジン - 1 - イル) エチル) アミノ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキナゾリン、

4 - ( (2 - (4 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) アミノ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキナゾリン、

4 - ( (2 - (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1 - ナフチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) アミノ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキナゾリン、

4 - ( (2 - (4 - ジフェニルメチルピペリジン - 1 - イル) エチル) アミノ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキナゾリン、

4 - ( (2 - (4 - (4 - クロロフェニル) フェニルメチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) アミノ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキナゾリン、

4 - ( (2 - (4 - ジフェニルメチルピペラジン - 1 - イル) エチル) アミノ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 - メチルキナゾリン、

4 - (3 - (4 - ジフェニルメチルピペラジン - 1 - イル) プロピル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 - メチルキナゾリン、

4 - (3 - (4 - ジフェニルメチルピペラジン - 1 - イル) プロピル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキナゾリン、

4 - (3 - (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1 - ナフチル) ピペラジン - 1 - イル) プロピル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキナゾリン、

4 - ( (2 - (4 - (2, 3 - ジメチルフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) アミノ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキナゾリン、および

4 - ( (2 - (4 - ジフェニルメチルピペラジン - 1 - イル) エチル) アミノ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキナゾリン。

6. 請求の範囲 1 に記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩と医薬上許容しうる添加剤からなる医薬組成物。

7. 請求の範囲 1 に記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬

上許容しうる塩からなる医薬。

8. 抗精神病薬である請求の範囲 7 に記載の医薬。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/01993

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. C1<sup>6</sup> C07D215/46, 217/14, 217/22, 237/28, 239/74, 239/86, 239/91, 401/06, 405/12, 405/14, 471/04, 487/04, 491/044, 491/052, 495/04, A61K31/47, 31/495, 31/50, 31/505  
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. C1<sup>6</sup> C07D215/46, 217/14, 217/22, 237/28, 239/74, 239/86, 239/91, 401/06, 405/12, 405/14, 471/04, 487/04, 491/044, 491/052, 495/04, A61K31/47, 31/495, 31/50, 31/505

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 1-216980, A (Merck & Co., Inc.), August 30, 1989 (30. 08. 89) & EP, 324520, A	1 - 8
A	JP, 7-500345, A (American Home Products Corp.), January 12, 1995 (12. 01. 95) & WO, 93/08171, A	1 - 8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
August 6, 1997 (06. 08. 97)

Date of mailing of the international search report  
August 19, 1997 (19. 08. 97)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>8</sup> C07D215/46, 217/14, 217/22, 237/28, 239/74, 239/86, 239/91, 401/06, 405/12, 405/14, 471/04, 487/04, 491/044, 491/052, 495/04, A61K31/47, 31/495, 31/50, 31/505		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>8</sup> C07D215/46, 217/14, 217/22, 237/28, 239/74, 239/86, 239/91, 401/06, 405/12, 405/14, 471/04, 487/04, 491/044, 491/052, 495/04, A61K31/47, 31/495, 31/50, 31/505  最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  CAS ONLINE		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 1-216980, A (メルク エンド カムパニー インコーポレーテッド), 30. 8月. 1989 (30. 08. 89), &EP, 324520, A	1-8
A	JP, 7-500345, A (アメリカン・ホーム・プロダクツ・コーポレイション), 12. 1月. 1995 (12. 01. 95), &WO, 93/08171, A	1-8
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 06. 08. 97	国際調査報告の発送日 19.08.97	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 佐野 整 博	4C 7019 電話番号 03-3581-1101 内線 3452